

1911

IL
POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI
DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA DI ROMA

FRANCESCO DURANTE
DIRETTORE
DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO DI ROMA



SEZIONE CHIRURGICA

Vol. XVIII — Anno 1911

ROMA
N. 46 — Via del Tritone — N. 46

1911

Roma, 1911 — Tipografia Nazionale di G. Bertero e C.

COLLABORATORI EFFETTIVI

SEZIONE CHIRURGICA

Volume XVIII.

DURANTE prof. sen. **FRANCESCO**. Direttore dell' Istituto di Clinica chirurgica nella R. Università di Roma.

Aperlo dott. Giovanni, assistente nell'Istituto di patologia e clinica propedeutica chirurgica della R. Università di Pavia. Pag. 418.

Barnabò dott. Valentino, direttore dell'Ospedale civile di Salzano. Pag. 114.

Casali dott. Raniero, assistente nell'Istituto anatomico della R. Università di Pisa. Pag. 452.

Cignozzi prof. Oreste, libero docente in patologia speciale chirurgica; assistente nell'Istituto di clinica chirurgica generale della R. Università di Siena. Pagine 38, 87, 183, 254. 481.

Curcio dott. Antonio, assistente medico chirurgo negli Ospedali riuniti di Roma. Pag. 1, 203.

Dalla Vedova prof. Riccardo, direttore dell'Istituto di patologia speciale chirurgica della R. Università di Modena. Pag. 385, 529.

Duse dott. Antonio, assistente nella sezione chirurgica dell'Ospedale civile di Brescia. Pag. 75.

Fichera prof. Gaetano, libero docente di patologia generale, aiuto nell' Istituto di clinica chirurgica nella R. Università di Roma. Pag. 121, 172, 193, 241.

Gangitano prof. Ferdinando, libero docente di patologia e clinica chirurgica. Istituto di fisiologia dell' Università di Camerino. Pag. 97.

Gargani dott. Labindo, assistente al Secondo Turno chirurgico del R. Arcispedale di S. Maria Nuova in Firenze. Pag. 283.

Gussio dott. Sebastiano, assistente nell' Istituto di clinica chirurgica della R. Università di Roma. Pagina 247.

Lofaro dott. Filippo. Istituto di patologia speciale chirurgica della R. Università di Roma. Pag. 49, 368, 421.

Marinacci dott. Sertorio, assistente medico chirurgo negli Ospedali riuniti di Roma. Pag. 145, 467, 512.

Nassetti dott. Francesco, assistente nella Clinica chirurgica della R. Università di Bologna. Pag. 493, 546.

Piccininni dott. Francesco, Istituto di clinica chirurgica della R. Università di Napoli. Pag. 433.

Poggiolini dott. Aurelio, assistente nell'Istituto di patologia speciale chirurgica della R. Università di Bologna. Pag. 104, 216.

Puglisi-Allegra dott. Stefano, aiuto comandato all'Istituto di clinica chirurgica della R. Università di Roma. Pag. 315.

Purpura prof. Francesco, libero docente di patologia speciale chirurgica nella R. Università di Pavia. Istituto di clinica chirurgica della R. Università di Roma. Pag. 410.

Razzaboni prof. Giovanni, libero docente di patologia chirurgica, assistente all'Istituto di patologia speciale chirurgica della R. Università di Bologna. Pagina 266, 337, 394.

Ricci dott. Serafino, capitano medico. Istituto di clinica chirurgica della R Università di Roma. Pag. 306.

Sabella dott. Pietro, assistente medico chirurgo negli Ospedali riuniti di Roma. Pag. 326, 353.

Santini dott. Carlo, assistente alla Clinica chirurgica della R. Università di Bologna. Pag. 438.

Splendore dott. A., direttore del Gabinetto di batteriologia dell'Ospedale portoghese in S. Paolo. Pag. 30.

Venturi dott. Antonio, chirurgo primario dell' Ospedale civile di Urbino. Pag. 284, 293.

Vivenza dott. Franklin. Ospedale M. B. di Villafranca Veronese. Pag. 559.

SEZIONE CHIRURGICA

Volume XVIII.

Anno XVIII Roma, gennaio 1911 Vol. XVIII-C. (fasc. 1)

IL POLICLINICO

SEZIONE CHIRURGICA

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA

DIRETTO DAL

Prof. FRANCESCO DURANTE

Direttore del Regio Istituto Chirurgico di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

Laboratorio di Patologia Speciale Chirurgica della R. Università di Roma
diretto dal prof. R. Alessandri

Suture, anastomosi artero-venose e trapianti vasali

Studio sperimentale per il dott. ANTONIO CURCIO, volontario.

Mi sono proposto di controllare sperimentalmente vari metodi di suture vasali, per ferite parziali e totali di arterie e vene, per anastomosi artero-venose *uni-* e *biterminali*, per *innesti* di lembi di parete vasale presa da altro vaso.

Mi sono proposto inoltre, di studiare il processo di guarigione della ferita vasale, per giudicare della resistenza del tessuto di cicatrice, dagli elementi che definitivamente la costituiscono, e dall'esame complessivo dei risultati, proporre il metodo migliore, più semplice e di più facile applicazione nella pratica comune (1).

Divido il mio lavoro in due parti: storico-sperimentale e istologica. La prima è esposta in tre capitoli:

Nel 1° riassumo in un quadro schematico i metodi di sutura proposti, con un breve commento, ove accenno pure ai vari sperimentatori che hanno eseguite suture di ferite parziali e totali, e a parte delle anastomosi artero-venose e dei trapianti.

Nel 2° parlo delle applicazioni nell'uomo e della cura degli aneurismi col metodo del Matas.

---

(1) I risultati di parecchi dei presenti esperimenti vennero riferiti in una nota preventiva, alla Accademia medica di Roma (seduta del 24 maggio 1908; v. anche *Policlinico* sez. pratica, 1908, p. 709). Mi sono invogliato a pubblicarli per esteso e corredati dagli esami istologici relativi, pur in ritardo, perchè in Italia l'argomento è stato trattato scarsamente e anche nei lavori recentissimi del Vaccari e del Razzaboni, sono riferiti risultati poco felici relativi a pochissimi esperimenti di suture circolari complete e di trapianti vasali, e di un breve periodo di tempo.

Nel 3° rapidamente tratteggio la tecnica da me applicata e dò il resoconto dei miei esperimenti.

La seconda parte è dedicata allo studio istologico della guarigione delle ferite vasali.

PARTE I.

Capitolo I.

Se è recente conquista della chirurgia conservativa la razionale applicazione della sutura alle ferite vasali, i primi tentativi però, datano da più di un secolo.

Nel 1759 infatti, l'Hallowell, riparava una ferita parziale dell'arteria omerale di uomo, infiggendo uno spillo sui margini della ferita, mantenuti adesi da volute di filo attorno allo spillo; e dopo, sugli animali, tentarono ripetutamente l'Asmann, l'Henry Lee, il Gluck, il V. Horoch.

Eravamo però nel periodo settico della chirurgia, e quindi gli esiti non potevano essere incoraggianti, e infatti il Velpeau, il Broca, il Langebeck, sconsigliavano energicamente i volenterosi esperimentatori.

L'antisepsi e l'asepsi, segnano anche per la chirurgia dei vasi sanguigni un periodo di maggiore attività con notevole progresso.

Numerosi chirurgi se ne occupano, si moltiplicano i mezzi escogitati, che susseguendosi uno all'altro si perfezionano, e intanto si comincia a studiare il processo istologico di guarigione della ferita vasale, e così l'applicazione si propone con criterî razionali.

Dei molti metodi di sutura, parecchi sono diventati di valore storico, pochi riscuotono il favore dei chirurgi. Li riassumo tutti in un quadro schematico:

Riunione di ferite vasali	I. Con mezzi non penetranti nel lume vasale	*A*) Sutura . .	*Metodi:* Clementi (1894), Briau e Jaboulay (1896), Salomoni (1900), Clermont (1901), Murphy (1897) (1), Amberg (1903), Smith (1909).
		B) Protesi . .	Nitze (1897), Gluk (1898), Payr (1900).
	II. Con sutura perforante	*A*) Delbet-Petit (1896), Bouglè (1901), Carrel (1902).	
		B) Facilitata da protesi	temporanee: De Gaetano, Carrel, Smith. permanenti: Abbé, Bernabeo.

I. — Seguendo lo schema tracciato, distinguo due categorie di metodi di riunione con mezzi non interessanti il lume vasale: *A*) mercè sutura, *B*) mercè protesi.

A) Un concetto unico informa i metodi sopraelencati, e cioè: escludere la presenza dei fili entro il lume vasale. Si mette perciò a contatto intima con intima e si completa con punti esterni. Il modo diverso di ottenere e di fissare l'eversione dell'intima, costituisce l'originalità richiamata da ogni autore. E così, Briau e Ja-

(1) Nel metodo Murphy, i punti direttivi ad *U*. passano nello spessore del capo invaginato e da dentro in fuori dell'invaginante. se ne evita così la presenza entro il lume vasale.

boulay, praticano dei punti ad U; Clermont, una sutura da materassaio, Smith, una sutura con appoggi laterali, ecc. Questi vari metodi, sono stati applicati per ferite parziali e totali di arterie e vene, oltre che dagli autori, dal Salinari e Virdia, Törrance, Funaioli, Tomaselli, con risultati diversi, sempre però poco incoraggianti.

Pur mantenendo lo stesso concetto, differisce dai precedenti il metodo del Clementi-Murphy.

Il Murphy, invagina il moncone centrale nel periferico delle arterie, e viceversa nelle vene. Per favorire tale manovra, pratica una piccola incisione longitudinale nel capo invaginante e poi applica tre punti ad U, passanti nello spessore del capo invaginato e da dentro in fuori dall'invaginante, in modo da evitarne la presenza entro il lume vasale. Completa la sutura con punti esterni, e in ultimo chiude con un punto, l'incisione longitudinale.

Oltre l'autore, hanno applicato questo metodo il Dörfler, il Fieschi, il Bouglè, il Clermont, tutti con risultati appena discreti.

B) Nitze e poi il Gluck, propongono le prime protesi, ma il processo del Payr, fa migliore fortuna. Questo autore, invagina gli estremi del vaso su una protesi di magnesio che si riassorbe, e ve li fissa con una semplice legatura. Lo Cherie-Lignier, l'Heüphner, Salinari e Virdia, Yensen, Leotta, hanno applicato il metodo e ne dànno giudizî poco incoraggianti alcuni, cattivi altri fra cui il Leotta.

II. *Sutura perforante.* — Divido il capitolo in due parti:

A) riunione mediante sutura.

B) riunione mediante sutura, facilitata da protesi.

A) Pierre Delbet e Raymond Petit per primi, poi Bouglè, Salvia, Tomaselli, Carrel, Yensen, Reinsholm, Garrè, Frouin, Stick, Makkas e Dowmann, Fichera, Watts, Nicoletti, hanno applicato la sutura perforante, per riparare ferite parziali di arterie e vene alcuni, parziali e totali altri, con risultati che sono andati migliorando sempre più, fino a raggiungere negli ultimi anni e cogli ultimi sperimentatori applicando il metodo Carrel, una bontà di risultati che si impone. Il Carrel opera così:

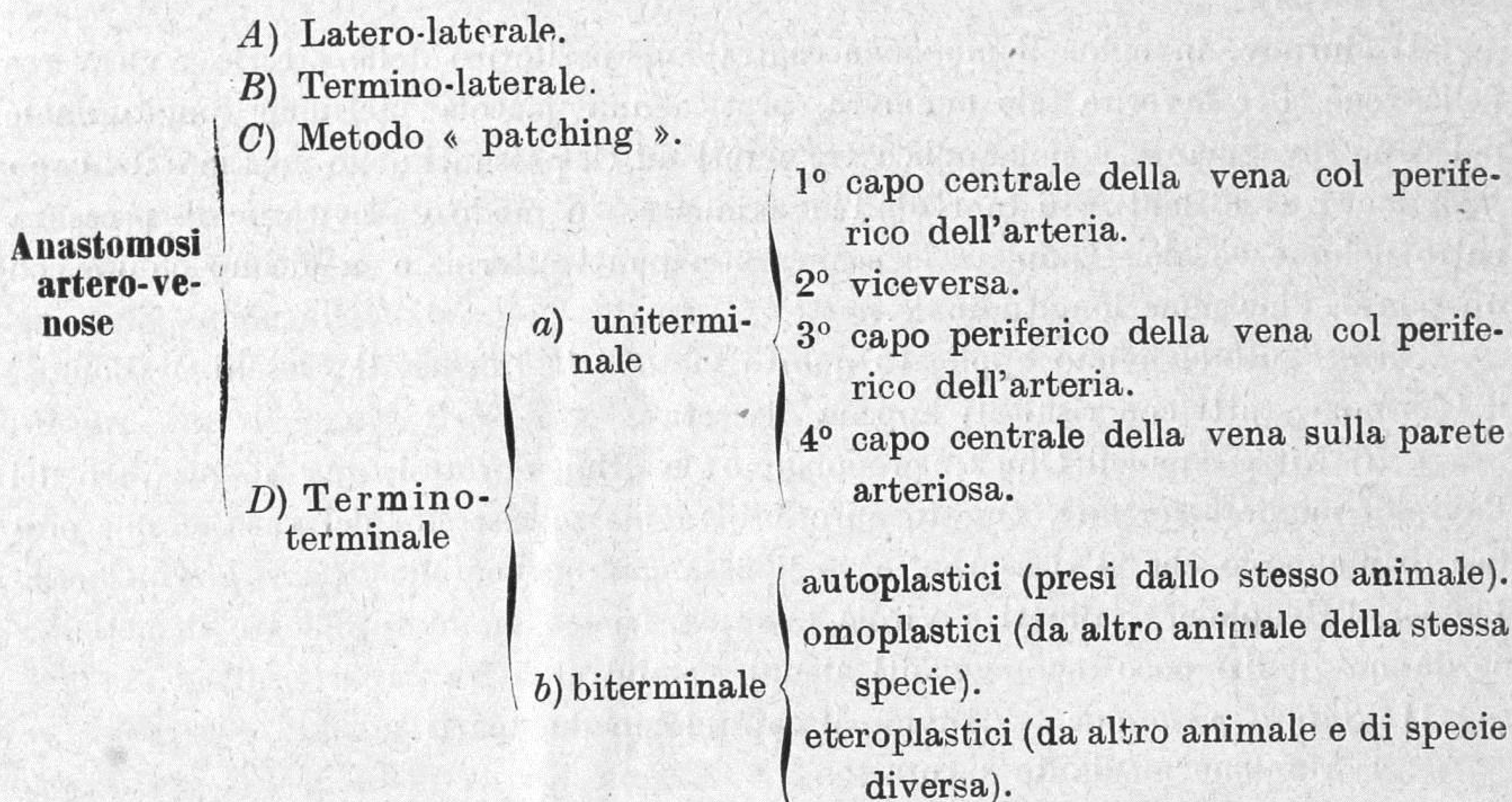
Dopo l'emostasi provvisoria e recisione del vaso prescelto, ne riunisce gli estremi con tre punti perforanti di seta sottile, inseriti equidistantemente sulla circonferenza del vaso. Annoda e fa esercitare da un assistente una moderata trazione su tali fili, in modo da trasformare la circonferenza vasale, in un triangolo equilatero. Completa indi, con una sutura continua a sopragitto, perforante l'intima.

Recentemente (1910) Guleke, operando nella camera di Sauerbruch, e servendosi di una pinza speciale, è riescito ad ischemizzare il campo operatorio della parete aortica, in cui pratica delle ferite parziali, e senza interrompere la circolazione generale, riesce a suturarle, e con buoni risultati. E Carrel pure, propone la sutura di ferite e la plastica dei grossi vasi della base del cuore, senza interrompere la circolazione, servendosi di tubi di paraffina.

B) Le protesi destinate a facilitare la sutura, hanno ormai poco valore, e mi esento dal parlarne, specialmente perchè io non faccio l'esposizione e la critica dei vari metodi, lavoro fatto dal prof. Nicoletti e comunicato al XXII Congresso italiano di chirurgia.

Anastomosi artero-venose. — Sono state esaguite coi tre metodi del Murphy, Payr e Carrel.

Il 1° venne applicato in 40 esperienze da San Martin y Satrusteguy, con risultati tutt'altro che buoni, e del pari col 2°, li hanno ottenuti l'Exner, l'Heuphner, il Leotta, mentre buoni sono stati col metodo Carrel. Questo autore stabilisce una razionale nomenclatura per le anastomosi artero-venose:



A) Per l'anastomosi del tipo (*A*) latero-laterale, si stabilisce una comunicazione fra un'arteria e una vena a decorso parallelo mediante due incisioni eguali nelle faccie vasali che si guardano, riunite poscia con sutura una all'altra.

B) Per anastomosi termino-laterale si intende l'impianto laterale dell'estremo periferico della vena nella parete arteriosa.

C) Se il vaso che si vuole reimpiantare è piccolo, viene asportato con un lembo di parete dal vaso principale da cui nasce e si fissa sulla parete dell'arteria su cui si vuole trasportare (metodo *patching*).

D) Divide le termino terminali in *uni-* e *biterminali* (o trapianti vasali).

a) *Anastomosi uniterminali.* — Ne distingue 4 varietà come si può vedere dallo schema e determinano rispettivamente queste modificazioni circolatorie:

colla 1ª, si trasforma l'arteria (capo periferico) funzionalmente in vena;

colla 2ª, la vena in arteria;

colla 3ª, si produce una inversione di circolo attraverso la vena;

colla 4ª, una parte del sangue arterioso rifluisce per la vena al cuore, con diminuzione di pressione nell'arteria.

Applicate nell'uomo sono state le prime due e qualche volta la varietà latero-laterale, ed egualmente negli animali, con buoni risultati, dal Frouin e dal Nicoletti.

b) *Anastomosi biterminali.* — Prima del Carrel, erano state tentate negativamente da parecchi chirurgi (Clementi, Briau e Jaboulay, Gluck, Exner, Heuphner). Carrel e Gutthrie, stabiliscono anche per questi una nomenclatura che ho già esposta nel quadro schematico e non ripeterò qui. Nell'uomo è importante il primo, il *trapianto*

autoplastico, perchè si può sempre asportare senza danno della circolazione generale, un segmento di vena.

I trapianti possono essere inoltre *completi*, quando un segmento di vena viene escisso completamente e suturato fra gli estremi di un altro vaso scontinuato, e *incompleti*, quando il tratto da trapiantare si lascia in connessione coi tessuti circostanti e coi suoi rami, per la sua parte media, come p. es. della vena femorale sull'arteria omonima.

Carrel e Gutthrie, hanno riparate delle perdite laterali dell'aorta addominale, con pezzi di peritoneo e muscoli delle pareti addominali, con buon esito funzionale fino a 22 mesi dopo l'operazione; ed hanno visto attecchire dei segmenti vasali tenuti per 6 e 10 mesi in tubi di vetro con qualche goccia di soluzione fisiologica, chiusi alla lampada e sotto ghiaccio, e un segmento di carotide di cane su aorta addominale di gatto.

Stick, Makkas e Dowmann, Watts, Nicoletti, hanno ottenuti buoni risultati col metodo Carrel.

Capitolo II. — *Applicazioni nell'uomo.*

Il numero delle suture pubblicate sorpassa il 90, e conviene classificarle in varie categorie:

1° suture laterali;

2° suture circolari;

3° suture artero-venose.

Ognuna di queste varietà riconosce molteplici necessità di intervento. La sutura laterale è stata applicata circa 60 volte complessivamente, e precisamente:

a) per ferite traumatiche od operative (Durante, Israël, Seggel, Depage, Lanney, Garrè, Ziegler, Alessandri, ecc.);

b) per esito in aneurisma di ferite vasali (Margarucci, De Gaetano, Tuffier, Elder, Mauclaire, Princeteau, Eiselsberg);

c) per ferita in uno dell'arteria e della vena satellite (Lindner);

d) nella cura dell'aneurisma artero-venoso (Gérard-Marchand, Peugnez, Körte, Garrè, Stick, ecc.);

e) dopo arteriotomia esplorativa per embolie, sempre con esito cattivo o per il vaso o per il paziente (Sabaneieff, Stewart, Trendelemburg, Krüger, Schiassi, ecc.).

La sutura circolare delle arterie e vene, è stata applicate:

a) dopo sezione dell'arteria (Brougham, Delagrande, Martin);

b) dopo resezione di un segmento dello stesso vaso (Murphy, Kümmel, Krause, Braunn, ecc.).

Le anostomosi artero venose, sono state eseguite come latero-laterali, termino-terminali e biterminali.

La prima e la seconda, sono state tentate nella cura della gangrena senile 21 volte. Sono fallite nettamente in 15, e si è avuto miglioramento in 6.

Delle termino-terminali, si sono serviti parecchi chirurgi, per la trasfusione del sangue da uomo ad uomo (Crile, Dolley, Watts, Hotz).

affacciavano entro il lume. Inoltre, guardando comparativamente due vasi suturati coi due metodi si ritrova:

1° in quella a punti esterni, un cercine sporgente nell'interno, dovuto al ritrarsi per elasticità della parete vasale non presa dalla sutura.

2° nell'altro a punti perforati, la linea di riunione è regolare e relativamente liscia. Del resto su questo punto non ci può essere ormai discussione, essendo già stato dimostrato sperimentalmente dall'Heuphner e dalle prove di controllo che ho fatte, che l'introduzione di fili sterili entro il lume vasale, non porta a trombosi, e i fili si ritrovano ricoperti da endotelio e liberamente pescanti nella corrente sanguigna.

Emostasi temporanea. — Per questa mi sono servito di vari mezzi: la pressione digitale, la legatura con un sottile tubo di gomma, delle pinze a morsi paralleli rivestiti di caucciù e regolati da una vite centrale, delle pinze a molla, consigliate dal Carrel. Con tutti questi mezzi, ho ottenuti buoni risultati, purchè avessi limitato la pressione al solo necessario.

Materiale di sutura. — Preferita è stata la seta, per la possibilità di averla di sottigliezza minima, perchè più pieghevole e più sicuramente sterilizzabile del catgut.

In principio adoperavo la doppia zero, ma per la sua relativa grossezza, provocava spesso trombosi o stenosi notevoli, o cicatrici piuttosto ampie con conseguenti piccoli aneurismi in miniatura. Più tardi pensai di sfilacciare l'anzidetta in sei fili secondari, e ognuno di questi mi serviva da ottimo filo. Più tardi ancora, potei avere della seta speciale per suture vasali. Così è stato degli aghi, finchè ne ho avuti di adatti, secondo il modello fornitomi gentilmente dal Carrel. Sterilizzavo gli aghi e la seta, dentro un barattolo con vasellina, in autoclave per 20 minuti.

Anastomosi artero-venose uniterminali. — L'ho eseguite fra la carotide primitiva e la giugulare esterna, e fra i vasi femorali. Univo il capo centrale dell'arteria al periferico della vena e viceversa.

La tecnica è uguale, solo riesce più laboriosa dovendo ripartire regolarmente l'avanzo di parete venosa alla parete arteriosa, e per questo riesce utile fissare con 4-5 punti direttivi. L'inesatta esecuzione, porta a facili distacchi della linea di affrontamento e ad emorragie secondarie.

Tolta l'emostasi provvisoria, la vena, di calibro pressochè doppio dell'arteria, veniva distesa e pulsava attivamente come quest'ultima, percettibile anche sui tegumenti.

Trapianti. — Per i trapianti, ho preso uno dei rami della giugulare esterna, preferibilmente il tronco linguo-facciale, per 3-4 cm. di lunghezza; lo fissavo coi punti direttivi ai due estremi dell'arteria recisa, collocando le valvole della vena chiuse secondo il corso della corrente sanguigna, che le addossava alla parete, e poi applicavo la sutura continua. Il segmento da trapiantare, spesso veniva preso prima di preparare l'arteria e allora si teneva immerso in soluzione fisiologica sterile e tiepida. Una sola volta trapiantai un segmento di vena tenuto per 36 ore in soluzione fisiologica sterile e sotto ghiaccio, ma si ebbe infezione con successiva emorragia. Per i trapianti eteroplastici interponevo fra la carotide recisa di un cane 3-4 cm. di carotide di pecora.

Metodo « patching » — Asportavo un lembo losangico dalla parete della carotide coll'impianto della tiroidea superiore, e lo reimpiantavo su analoga apertura praticata a diverso livello sullo stesso vaso, o sulla giugulare esterna, fissando rispet-

tivamente con 4 punti direttivi i 4 angoli della losanga e completando al solito con sutura continua a sopragitto. La perdita losangica veniva riparata o con sutura trasversale o previa completa recisione dell'arteria e regolarizzazione della linea di riunione, con sutura circolare.

***

Sintetizzo il protocollo delle esperienze in una tavola, che brevemente commento. Ho eseguiti 52 esperimenti, e di questi:

12 di suture parziali, longitudinali, oblique, trasversali;

18 di suture circolari totali, di cui 4 con metodi diversi (a due lembi, a

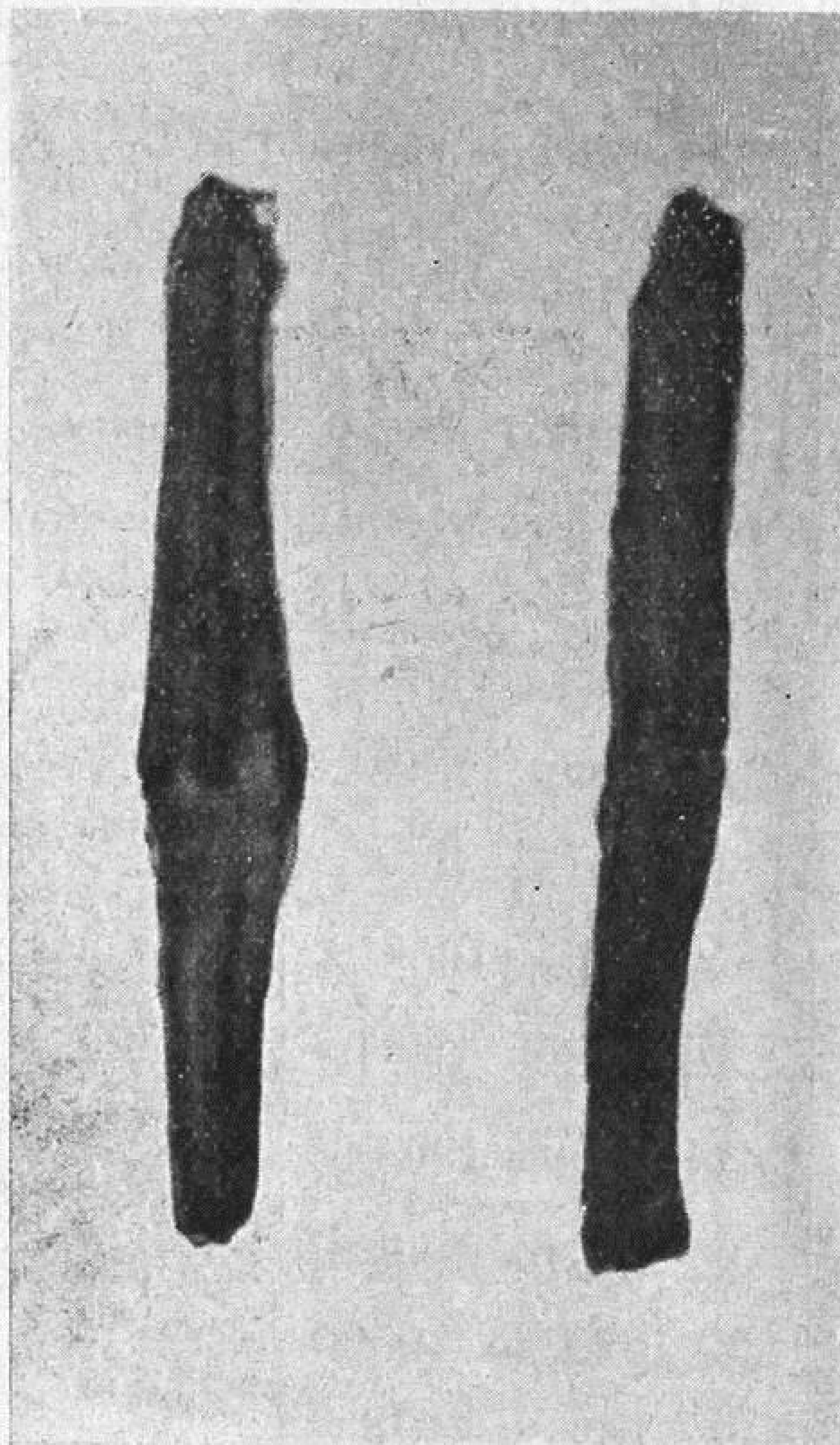


Fig. 1ª Fig. 2ª

becco di flauto, col metodo Murphy, Jaboulay) e 14 col metodo Carrel, fra cui comprendo quelle colla modificazione del De Gaetano;

12 di anastomosi artero-venose uniterminali;

4 trapianti autoplastici;

1 trapianto omoplastico;

2 trapianti eteroplastici;

3 trapianti col metodo « patching ».

I. Le suture parziali, eccetto una in cui si ebbe infezione, sono state tutte positive, quasi sempre prive di trombi parietali, nè mai stenosate.

II. Delle suture totali in 6 si è avuta trombosi e fra queste conto le tre eseguite col metodo Murphy, Jaboulay e a becco di flauto; in 2, poco notevole stenosi e in 10, nè stenosi, nè trombosi parietali, e relative ad un lasso di tempo dai 17 ai 254 giorni. La linea di sutura, negli esemplari più antichi, si presenta regolare, senza differenze nel calibro, spessore, morbidezza, con nessun accenno di trombi parietali (v. fotografie fig. 1ª e 2ª).

	Data dell'esperimento	Metodo seguito	Suture parziali	Totali	Anastomosi	Trapianti autoplastici
1° Cane grossa taglia	28 agosto 1907	Carrel	..	1^2	..	..
	18 settembre 1907	..	..	..	..	..
2° Cane piccolo.	12 settembre 1907	..	..	..	..	..
3° Cane grossa taglia. . . .	28 gennaio 1908	..	..	2^2	..	..
4° Cane mezza taglia. . . .	4 febbraio 1908	..	1^1	3^2	..	..
	20 febbraio 1908	..	2^1-3^1	..	..	..
	6 marzo 1908	4^2 due lembi	4^1	4^2	..	..
	23 marzo 1908	Carrel	..	5^2	..	..
5° Cane grossa taglia. . . .	15 febbraio 1908	6^2 becco di flauto	..	6^2	..	..
	5 marzo 1908	Carrel	5^1	7^2	..	..
	11 marzo 1908	..	6^1	8^2	..	..
	27 marzo 1908	..	7^1	..	..	..
6° Cane mezza taglia. . . .	4 aprile 1908	..	..	..	1^3-2^3	..
	24 aprile 1908	..	..	..	3^3-4^3	..
7° Cane mezza taglia	4 aprile 1908	9^2 Carrel 10^2 Murphy	..	9^2-10^2	..	..
	22 aprile 1908	Carrel	..	11^2-12^2	..	..
8° Cane mezza taglia	19 maggio 1908	..	8^1	..	..	..
9° Cane grossa taglia	11 aprile 1908	..	..	..	5^3-6^3	..
10° Cane grossa taglia. . . .	10 aprile 1908	..	..	..	7^3-8^3	..
	30 aprile 1908	..	..	..	9^3-10^3	..
11° Cane mezza taglia. . . .	10 aprile 1908	..	..	..	..	1^4
	30 aprile 1908	..	..	..	..	2^4
12° Cane piccolo.	24 aprile 1908	13^2 Jaboulay 14^2 Carrel	..	13^2-14^2	..	..
	13 maggio 1908	..	9^1, 10^1, 11^1, 12^1	..	..	..
13° Cane grossa taglia	1 maggio 1908	..	..	..	..	3^4
	16 maggio 1908	..	..	..	11^3-12^3	..
14° Cane grossa taglia	4 giugno 1908	..	..	15^2-16^2-17^2-18^2	..	..
15° Cane grossa taglia. . . .	6 giugno 1908	..	..	..	..	4^4
		Totale	12	18	12	4

NB. — Gli esperimenti sono elencati rispettivamente in colonne per specie, e vengono contrassegnati da un numero più piccol
Gli esiti sono indicati con segni che equivalgono: + = risultato positivo; — = negativo; + ? = dubbio; + *e* oppure — *e* = più 1

Trapianti omo-plastici	Trapianti eto-roplastici	Trapianti col metodo « patking »	Autopsia — Data	Durata dell' esperimento — Giorni	Guarigione della ferita cutanea	Esiti
..	..	..	....	44	1ª intenz.	—
..	1^6	..	12 ottobre 1907	24	id.	+
..	2^6	..	id.	24	id.	—
..	..	..	9 febbraio 1908	12	id.	—
..	..	..	20 febbraio 1908	$3^2 = 16$ $1^1 = 65$	id.	3^2 —
..	..	1^7	6 marzo 1908	$3^1, 1^7 = 14$ $2^1 = 48$	id.	3^1-1^7 + *e*
..	..	..	....	32	id.	....
..	..	..	8 aprile 1908	16	id.	1^1-2^1-3^1-4^1 + *e* ; 4^2-5^2 + *e*
..	..	2^7	5 marzo 1908	18	id.	6^2-2^7 — *e*
..	..	..	....	23	id.	....
..	..	..	....	17	..	8^2 stenotica ; 7^2 +
..	..	3^7	28 marzo 1908	1	..	5^1-6^1-7^1 + *e* ; 3^7 +
..	..	..	....	28	..	....
..	..	..	2 maggio 1908	8	..	positive tutte
..	..	..	....	50	2ª intenz.	....
..	..	..	24 maggio 1908	32	1ª intenz.	10^2 —; 9^2-11^2 + *e*; 12^2 stenotica
1^5	..	..	id.	5	2ª intenz.	emorragia
..	..	..	18 aprile 1908	7	id.	emorragia
..	..	..	....	20	1ª intenz.	....
..	..	..	1 maggio 1908	1	..	positive tutte (v. fotografia)
..	..	..	....	23	..	....
..	..	..	3 maggio 1908	3	..	1^4 + (v. fotog.); 2^4 emorragia
..	..	..	13 maggio 1908	19	..	13^2 —; 14^2 +
..	..	..	17 giugno 1908	34	..	positive tutte
..	..	..	7 maggio 1908	6	..	emorragia
..	..	..	11 luglio 1908	5	..	positive
..	..	..	14 febbraio 1909	254	..	positive
..	..	..	id.	..	..	+ ?
1	2	3	....	52		

e in alto che accompagna quello indicante l'esperimento.
sultati positivi o negativi.

III. Dieci delle 12 anastomosi unilaterali, riuscirono positive, senza trombi nè stenosi e datanti dalle 24 ore ai 56 giorni; in due si ebbe emorragia forse dovuta a sepsi. Le pareti della vena funzionante da arteria, specialmente quelle su cui si era intervenuto da maggior tempo, si presentavano di notevole spessore, sovente eguale a quello dell'arteria e come questa si mantenevano beanti al taglio, anche nelle collaterali secondarie e lontane (vedi fotografia fig. 3ª).

IV. Dei 4 trapianti autoplastici (1), in 2 si ebbe emorragia: uno venne asportato in 23ª giornata e si trovarono le due linee di sutura libere da trombi e ricoperte da endotelio. Il calibro del segmento di vena trapiantato, era meno ampio che immediatamente dopo l'operazione, le pareti ispessite quasi quanto quelle della arteria e come queste rimanevano beanti al taglio (vedi fotografia fig. 4ª).

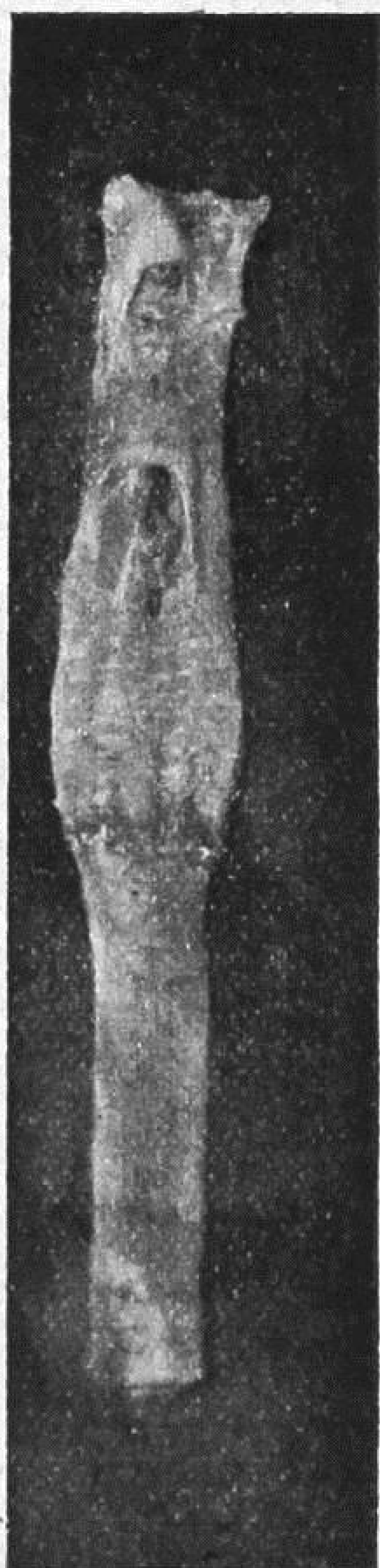


Fig. 3ª

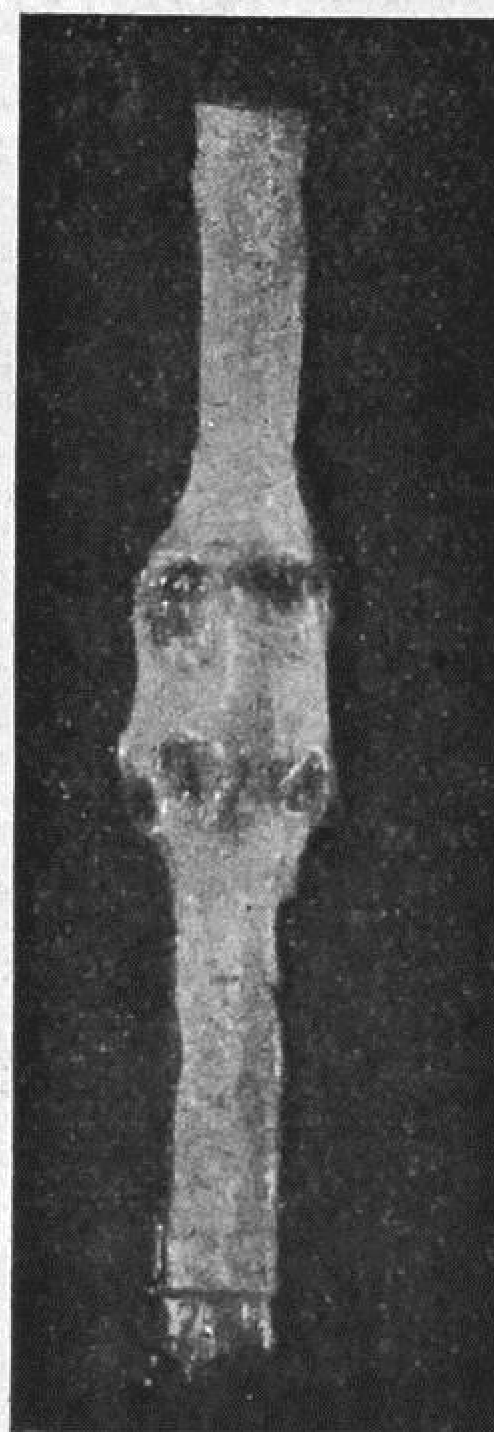


Fig. 4ª

L'ultimo, si mantenne pervio per 34 giorni, controllato colla palpazione del polso carotideo sui tegumenti, sopra e sotto il segmento trapiantato, e l'animale era stato lasciato in vita: ma morì mentre io ero assente e non si fece l'autopsia. Il trapianto omoplastico, come ho detto parlando della tecnica relativa, fallì per infezione sopravvenuta.

Dei due eteroplastici uno si trovò trombosato, del 2º nel pezzo asportato si rinvenne una delle linee di sutura stenotica e con un piccolo trombo peduncolato.

(1) Nella comunicazione fatta anche a nome mio dal prof. Nicoletti (*Policlinico* 1908, Sezione pratica, p. 709), si diceva che noi eravamo stati i primi in Italia a trattare sotto alcuni punti di vista l'argomento delle suture vasali, ad eseguire trapianti vasali e ad applicare la tecnica del Carrel.

Dei tre col metodo « patching », in uno si trovò un trombo organizzato che dalla sutura circolare soprastante, praticata nel punto dove si era asportata la losanga colla tiroidea, si estendeva fin sotto il punto di reimpianto di questa. Negli altri due venne trovata: pervia e liscia la sutura parziale soprastante al lembo reimpiantato; liscio e ricoperto da endotelio quest'ultimo, facilmente visibile dall'interno del vaso per un orlo madreperlaceo lungo la linea di sutura. In uno la tiroidea era pervia; nel secondo otturata sin dal momento dell'operazione per retrazione di una parte dell'intima del lembo losangico sfuggita alla sutura.

Dei risultati negativi, la maggior parte rimonta ai primi esperimenti, quando non ero ancora padrone della tecnica e lo strumentario era inadatto, mentre negli ultimi tempi, certo l'80 % dei risultati hanno dato esito felice, e su un numero di 52 esperimenti, di cui 51 sezionati, ne conto 37 positivi, e un trapianto autoplastico dubbio.

Come ho detto in una precedente nota, ho provati vari metodi, però dai risultati dei miei esperimenti e dalla statistica di quelli degli altri, facilmente ne deduco una grande superiorità del metodo del Carrel, che alla bontà degli esiti, unisce una utilissima rapidità e semplicità di esecuzione senza altro bisogno che di seta e di aghi sottili.

PARTE II. — **Studio istologico.**

Da quali elementi viene riparata la perdita di sostanza?

Quale parte spetta nella cicatrice alle tre tuniche vasali?

Può tardivamente alla sutura tenere dietro un aneurisma?

Queste domande si sono fatte i primi sperimentatori e potrei dire anche gli ultimi.

Il Langebeck, il Velpeau, il Broca, *a priori* affermavano che la scontinuità veniva riparata da tessuto connettivo che o dava l'occlusione del vaso, o la formazione di un aneurisma. Lo studio istologico degli elementi che costituiscono la cicatrice vasale, fatto da numerosi autori, ha chiarito in buona parte il problema, quantunque l'accordo non sia completo. Si discute infatti ancora se si ha rigenerazione delle fibre elastiche e della tunica muscolare.

Yassinowschy notava:

Un divaricamento della membrana elastica interna i cui estremi presentavansi ordinariamente eversi, formando perciò un angolo colmato da tessuto connettivo fibroso, verso il lume vasale ricoperto da endotelio e tutto nell'insieme un ispessimento più o meno notevole dell'intima.

Nella media un aumento numerico dei suoi elementi cellulari; disposizione irregolare delle fibre elastiche e delle cellule muscolari, i cui nuclei mostravansi molto più voluminosi del normale.

Nell'avventizia, ispessimento per connettivo fibroso povero di cellule.

Lo Jakobsteil, che esaminò istologicamente gli esemplari degli esperimenti di Dörfler, trovò che il processo di guarigione delle ferite arteriose si compie così:

Sangue e fibrina riempiono in primo tempo l'incisione, formando dei piccoli depositi verso l'interno del lume vasale, ricoprendo la sutura e la linea di ferita del vaso. Ben presto l'endotelio ricopre questi depositi.

Viene presto una neoformazione di connettivo dall'avventizia e in piccola parte dalla media, che cementa la scontinuità organizzandosi, e formando come un manicotto endo meso- e perivasale, ricco di cellule.

Comincia intanto il processo regressivo, le cellule diventano più scarse, meno ricche di protoplasma, compare fra di esse una sostanza fibrillare che, nella media e avventizia, è tessuto connettivo con pochi elementi elastici, mentre nell'intima

si neoformano abbondantissime lamelle e fibrille elastiche che dànno luogo in definitiva nel punto già traumatizzato alla formazione di una elastica secondaria.

Salvia, trovò che si ha una completa *restitutio ad integrum*, ad eccezione delle fibre elastiche.

Tomaselli, confermò quello che il Burci aveva osservato nelle ferite longitudinali; si ha cioè, completa rigenerazione della tunica muscolare; completa rigenerazione in questa tunica delle fibre elastiche, anzi più numerose sui margini della interruzione e verso il lume, dove non formano una vera elastica interna, ma la sostituiscono e prevengono la formazione di un aneurisma. Nè la membrana elastica interna, nè le fibre elastiche dell'avventizia si ricostituiscono, restando questa composta di tessuto connettivo.

Ai limiti della sutura è evidente la *restitutio ad integrum* delle tre tuniche, con ipertrofia delle cellule muscolari e delle fibre elastiche.

Questo reperto è stato pienamente confermato da molti altri, fra cui menzionerò Muscatello, Salinari e Virdia, De Gaetano, Fichera, Smith, Carrel e Gutthrie, Forgue.

Possiamo quindi dire, interpretando le conclusioni della maggior parte degli autori, che il processo di cicatrizzazione si fa con un ispessimento dell'intima più o meno notevole, ricco di fibre elastiche; ispessimento costituito da tessuto connettivo, che in principio si continua con quello proveniente dalla media ed avventizia, ma che successivamente, viene in queste sostituito dal rigenerarsi e ricostituirsi al normale delle rispettive tuniche.

L'ispessimento dell'intima è stato osservato in seguito a lesioni varie, ed è sempre ricco di fibre elastiche, come confermano dopo legatura e vasculite di varia etiologia: Ziegler, Ribbert, ecc., e nel campo delle suture vasali: Yassinowschy, Burci, ecc.

Dopo l'esposizione sommaria fatta dell'istologia delle ferite vasali, passo ad esporre brevemente l'esame dei vasi delle mie esperienze, e dopo ricostruirò nelle sue linee principali, il processo di guarigione, facendo notare a parte, le modificazioni strutturali delle vene arterializzate delle anastomosi artero-venose uni- e biterminali.

I processi di colorazione delle sezioni sono stati: colorazione in carminio e Weigert per le fibre elastiche spesso praticando l'Unna-Livini con colorazione nucleare di carminio all°. Per le fibre muscolari ho preferito la V. Gieson con colorazione nucleare di emallume.

1. *Sutura parziale obliqua di vena in 17ª giornata.*

L'esame microscopico è difficultato dalla presenza dei fili di sutura, che sono circondati da un manicotto di cellule piccole, rotonde, a nucleo vescicolare e da qualche cellula gigante.

L'intima è liscia, ma notevolmente ispessita per proliferazione del suo strato connettivale, che forma un tessuto fascicolato a cellule ovalari e fusiformi e che interclude delle areole, piene di cellule, simili in tutto a quelle che attorniano i fili di seta. Alle estremità dell'ispessimento si osservano sottilissime fibre elastiche, ondulate, che si arrestano ben presto; partono dal limite fra lo strato endoteliale e connettivale dell'intima e si addentrano per poco in quest'ultimo. La membrana elastica interna, interrotta ed eversa, si addossa su quella della media.

Media. La membrana elastica è interrotta, e l'intervallo è riempito dal tessuto connettivo anzidescritto e in mezzo a cui si trovano dei frammenti di fibre elastiche, poco colorate, contorte, rigonfie. Dall'una e dall'altra parte vi si infiltrano delle fibro-cellule muscolari, costituendo delle travate che si assottigliano sempre più fino a scomparire in mezzo al connettivo. Si presentano di volume superiore alle normali e con nuclei notevolmente lunghi.

Nessuna traccia di neoformazione di fibre elastiche vi è in questo tessuto.

L'avventizia è molto ispessita.

2. *Sutura circolare di arteria in 32ª giornata.*

Anche in questa i fili di seta, ostacolano l'esame istologico, sono disgregati e circondati da abbondantissimi elementi cellulari simili a quelli descritti nel precedente esame. Molto più avanzata è la neoformazione di fibre elastiche dell'intima.

Nella media non si nota alcuna neoformazione di fibre elastiche, mentre uno straterello di fibre muscolari passa ininterrotto sulla preesistente scontinuità, con nuclei ipertrofici, però ridotto a pochi elementi cellulari nel mezzo.

L'avventizia è ispessita, e si trovano fibre elastiche, sottili, ondulate, nel tessuto di cicatrice.

3. *Sutura parziale di vena in 48ª giornata.*

I fili di seta, sempre extravasali come nei due precedenti vasi, sono molto disgregati dagli elementi di infiltrazione, e ridotti di volume.

L'intima, presentasi liscia, modicamente ispessita, colla elastica interrotta ed eversa, mentre un sottile reticolo elastico neoformato si nota fra lo strato endoteliale e connettivale, si addentra limitatamente in questo, rimanendo nell'insieme meno progredito che nel precedente vaso (arteria 32ª giornata).

Media. — Anche in questa il processo neoformativo si mantiene meno progredito che nell'arteria precedente.

L'avventizia è ispessita, scarsa di cellule.

4. *Sutura circolare di arteria in 50ª giornata* (V. Tav. e fig. 1ª).

I punti di sutura sono in buona parte assorbiti e circondati da cellule rotonde a nuclei vescicolari, da cellule giganti e fibroblasti.

Del tessuto connettivo, superficialmente a cellule rotonde e ovali e poi fusiformi, ispessisce l'intima e inguaina i due estremi della preesistente scontinuità.

Sotto l'endotelio comincia una ricca neoformazione di fibrille elastiche che sostituiscono la membrana elastica che è eversa e addossata a quella della media.

Media. In questa le estremità dell'elastica interrotta, sono vicinissime, terminano rigonfie e contorte, però fra di esse si notano delle scarse e delicate fibrille che pigliano la colorazione delle fibre elastiche e tendono ad incontrarsi.

Un fascio di tessuto costituito da cellule allungate, con grosso nucleo a bastoncino, che assumono nettamente la colorazione delle fibro cellule muscolari, passa da una parte all'altra della scontinuità delle fibre elastiche.

L'avventizia è ispessita con poche cellule, presenta neoformazione di fibre elastiche che invadono la cicatrice.

5. *Sutura circolare dell'arteria del lato opposto in 50ª giornata* (V. Tav., fig. 2ª).

Come sopra si comporta l'intima.

La elastica della media interrotta, presenta le estremità più distanti che nel precedente vaso, e terminano cogli stessi caratteri.

Le fibre muscolari, dalle due estremità si infiltrano fra il connettivo che colma la scontinuità e tendono a raggiungersi, senza riuscirci, pur arrivando vicine.

L'avventizia come nel precedente.

6. *Sutura parziale longitudinale di vena in 65ª giornata.*

Del filo di sutura non si trovano che scarse tracce.

L'intima è ispessita modicamente, umbilicata nel punto di riunione con neoformazione di delicate fibre elastiche.

La elastica è addossata a quella della media.

Media. — In questa le fibre elastiche presentano due ispessimenti aggrovigliati, corrispondenti alle estremità della scontinuità fra cui si interpone una elastica più povera di elementi e più sottili, ma che ripara completamente la scontinuità.

Completamente ricostituita è la tunica muscolare.

Anche l'avventizia ispessita, presenta fibre elastiche nel punto riparato.

7. *Sutura circolare di arteria in 254ª giornata* (V. Tav. e fig. 2ª).

Il filo di sutura è quasi del tutto riassorbito e non ne rimangono che scarse fibrille disgregate dalla solita infiltrazione cellulare e da fibroblasti.

L'intima è ispessita modicamente. La membrana elastica interrotta ed eversa forma un angolo diedro, aperto verso il lume vasale riempito da tessuto connettivo a cellule prevalentemente fusiformi, che forma una umbilicatura sporgente entro il lume. Si notano in questa delle fibre elastiche ondulate e sottili, che la attorniano alla periferia, riuscendo quasi a congiungersi.

Nella tunica media, l'elastica è interrotta e in essa si possono distinguere due parti: una, la vecchia che termina con un ispessimento dovuto più che ad un aumento numerico di fibre, al loro disporsi irregolare, arruffato; la seconda è formata

da fibre più sottili, interposte, che ne continuano il decorso, robusta anche essa per numero e tendono venendo dalle due estremità della rima della ferita a congiungersi, restando separate per pochissimo spazio. Questa elastica evidentemente neoformata viene protrusa in fuori, riproducendo l'angolo diedro dell'intima, con più larga curva.

Le fibre muscolari seguono le elastiche in massima, ma qua e là, un getto esce fuori dalla corrente principale, si infiltra in mezzo al connettivo e si estingue più o meno presto. Inoltre, passano oltre le fibre elastiche e costituiscono quasi completamente il tessuto che si interpone fra la loro continuità.

L'avventizia è modicamente ispessita e vi si nota continuità di fibre elastiche e dei vasellini neoformati.

8. *Arteria del lato opposto, eguale per età ed operazione.*

In questa il processo neoformativo è quasi identico che nella precedente, relativamente alle fibre elastiche e muscolari, tranne differenze di poco rilievo.

9. *Sutura circolare di vena in 254ª giornata.*

La seta è in buona parte riassorbita, ne rimangono poche fibrille all'altezza della media, e circondate dalla solita infiltrazione.

L'intima è poco ispessita, liscia e ricoperta da endotelio.

La elastica interna è interrotta, ma sostituita da una rete fitta di fibrille neoformate, sottili ed ondulate, che passano uniformemente su tutta la scontinuità.

Media. — L'elastica è interrotta, colle estremità arruffate, mentre altre fibre interposte e più sottili, ne prolungano il decorso, tendendo a riunirsi, senza però riuscirci. Non così le fibrocellule muscolari che infiltrandosi in mezzo al connettivo della cicatrice, riescono a ricostituire una sottile tunica muscolare.

L'avventizia è ricca di vasellini neoformati e presenta al normale le sue fibre elastiche.

10. *Vena dell'opposto lato, eguale per durata ed atto operativo.*

Pressochè eguale è il processo evolutivo e non vi si apprezzano differenze di rilievo.

Anastomosi artero-venose uniterminali.

1. *Anastomosi artero-venosa in 8ª giornata.*

I due estremi vasali suturati, formano un angolo diedro, aperto verso il lume. Le elastiche sono everse, colle estremità frammentate a contatto, ipocromatose, rigonfie e contorte a gomitoli, e l'angolo da esse delimitato è riempito da tessuto ricco di cellule rotonde verso la superficie, e da fasci connettivali a cellule con nuclei ovali e fusiformi, capricciosamente disposti più verso l'esterno.

A livello delle elastiche si trova il filo di sutura, circondato da ricca infiltrazione di cellule a caratteri epitelioidi.

Colle elastiche, camminano le fibrocellule muscolari, normali finchè lo sono quelle, e contemporaneamente con esse assumono caratteri regressivi a carico del protoplasma e del nucleo, diventano poco colorabili o frammentate, spostate in tutti i sensi dalle cellule di infiltrazione che tendono a disgregarle fra loro, ad isolarle.

L'avventizia della vena, presenta una intensa infiltrazione di cellule coi soliti caratteri, più volte descritte, e che dal punto di sutura, decresce gradualmente mentre vi si interna, e raddoppia lo spessore della parete vasale. Vi si notano altresì dei sottili *vasa-vasorum.*

2. *Come sopra in 20ª giornata* (V. Tav., fig. 3ª).

La parete della vena eversa, forma coll'arteria un piccolo scalino, appianato perfettamente da tessuto connettivo fascicolato, ricco di cellule, ovali e rotonde verso la superficie endoteliale, e fusiformi più all'infuori. Questo connettivo livellatore è ricoperto da endotelio e alle due estremità a contatto rispettivamente coll'arteria e colla vena, lascia vedere delle delicate fibre elastiche, che partendo dal limite fra l'endotelio e il connettivo, si addentrano per poco in quest'ultimo.

L'elastica interna, alle due estremità, è addossata a quella della media.

Media. — Le due elastiche, finiscono piuttosto aggrovigliate e con fibre rigonfie, ipocromatose, arrivando quasi a contatto. Quella della vena, è per poco eversa nel-

l'estremità: studiata comparativamente con quella del lato opposto normale, mostra nel decorso del vaso, e verso l'intima una neoformazione di sottili fibre elastiche, mentre le preesistenti sono più grosse, si chè, nell'insieme si riceve l'impressione che la membrana sia diventata più robusta.

Le fibre muscolari si seguono nettamente fino a pochissima distanza della scontinuità, e queste notevolmente ipertrofiche e coi nuclei molto lunghi, mentre appariscono coi nuclei frammentati, poco colorabili e circondati da ogni lato da infiltrazione parvicellulare, per quel poco in cui le fibre elastiche mostrano caratteri regressivi. Dei fascetti escono dalla via principale e si infiltrano nell'ispessimento dell'intima.

Una intensa infiltrazione parvicellulare, a nuclei piccoli, rotondi e vescicolari, si addensa nel punto di affrontamento e nella prima parte della vena, sotto gli strati descritti, e molto meno notevole si prolunga pure per l'arteria, sicchè mette in rilievo dove finisce la vena e comincia la arteria.

Al limite fra la tunica media e l'avventizia della vena, così infiltrata, si notano dei vacuoli, forse dovuti alla retrazione del tessuto connettivo giovane anzidescritto, per azione dell'alcool fissatore.

Nell'avventizia, si notano dei *vasa vasorum*. Nell'insieme, la parete venosa è notevolmente ispessita nell'intima, nella media per iperplasia e ipertrofia di cellule muscolari e di fibre elastiche, e molto più nell'avventizia che ne raddoppia la parete, divenendo per lo meno quanto quella dell'arteria. Queste osservazioni vengono avvalorate dallo studio comparativo col vaso venoso normale del lato opposto.

3. *Come sopra, in 28ª giornata.*

Del connettivo coi caratteri di quello descritto dianzi nella precedente sezione, riunisce i due estremi vasali, rivestito da endotelio.

Comparativamente col vaso precedente, la neoformazione sottoendoteliale di fibre elastiche è più progredita.

Nella media, le elastiche terminano nettamente, poco rigonfie e non contorte e fra esse si interpone un ponte connettivale con in mezzo il filo di sutura e la sua zona d'infiltrazione.

Le fibrocellule muscolari si avanzano più delle elastiche, e dei fascetti, partendo dai due vasi, cominciano a girare la capsula del filo di seta, e tentano di ricongiungersi, pur restando parecchio distanti. Sono cellule ipertrofiche notevolmente.

Nell'avventizia, si nota l'infiltrazione descritta nell'anastomosi precedente, che mette in evidenza la linea di coalito della parete venosa; e dei vacuoli simili si osservano pure fra la media e l'avventizia.

In complesso, l'intima è ispessita, così la media con iperplasia e ipertrofia di elementi muscolari ed elastici, ma molto più ispessita è l'avventizia. Comparativamente ho studiato la vena del lato opposto normale.

4. *Come sopra, dopo 56 giorni* (V. Tav., fig. 3ª).

La seta è pressochè riassorbita.

L'intima liscia è ricoperta da endotelio, forma un lieve avvallamento con convessità verso l'esterno e corrisponde al punto di coalito delle superfici vasali. È notevolmente ispessita e uniformemente per proliferazione di connettivo a cellule allungate, ovali, rotondeggianti.

L'elastica è interrotta ed eversa e sostituita, da neoformazione di fibre elastiche sottoendoteliali che si addentrano nel sottostante connettivo, pur restando superficiali.

La media dell'arteria non lascia vedere niente di importante, molto modificata è invece quella della vena, in cui si nota abbondante proliferazione di fibre muscolari, tale da aumentarne lo spessore quasi quanto quello dell'arteria. Inoltre molte di queste fibrocellule, specie in vicinanza dell'arteria, hanno i nuclei notevolmente ingranditi e si congiungono con altre simili dell'arteria, ricostituendo al completo la muscolare nella linea della cicatrice.

Alle cellule muscolari in superficie verso l'intima si frammischiano cellule connettivali.

L'elastica della media termina abbastanza nettamente nell'arteria, con qualche frammento distaccato, contorto a gomitolo, ipocromatico, mentre nella vena, si di-

stanzia, e riappare al limite della sezione. Però nei preparati dello stesso vaso, presi più in alto della sutura e studiati comparativamente con quelli del vaso dell'opposto lato, si nota facilmente un aumento in numero e spessore delle fibre elastiche.

L'avventizia, è enormemente ispessita nella vena, tanto da portarne lo spessore almeno quanto quello della arteria.

Una linea intensa d'infiltrazione coi caratteri descritti nelle precedenti anastomosi, mette in evidenza la linea di affrontamento della vena e va poi dolcemente decrescendo man mano che si inoltra per la parete venosa.

Limitata è invece l'infiltrazione cellulare nella parete arteriosa.

Inoltre si notano dei *vasa-vasorum* nella vena, a pareti ricche di fibre elastiche e muscolari, coi caratteri di quelli arteriosi.

5. *Come sopra, dopo 90 giorni.* (Dagli esperimenti del prof. Nicoletti).

La linea di sutura è liscia, ricoperta da endotelio.

L'intima presenta un ispessimento connettivale con caratteri simili a quelli della precedente anastomosi.

L'elastica interna è completamente sostituita dalla neoformazione elastica sottoendoteliale.

Pressochè gli stessi caratteri della precedente presentano le fibre muscolari ed elastiche delle medie.

Nell'avventizia si notano pressochè le stesse particolarità.

Anastomosi artero-venose biterminali.

1. *Trapianto di un segmento di vena su arteria in 6ª giornata.*

Il punto di seta è separato dal lume da un trombo parietale, costituito da fibrina con scarse emazie impigliate e leucociti, e che cementa e appiana la scontinuità e protrude per poco nell'interno del vaso.

Le superfici di sezione sono perfettamente affrontate nelle varie tuniche : le fibre elastiche tagliate nettamente dal lato dell'arteria, finiscono con estremità rigonfie, non contorte.

Così quelle della vena, di cui però dei frammenti staccati sono trascinati verso l'elastica dell'arteria

Le fibre muscolari dei due vasi seguono le elastiche, con caratteri regressivi nelle vicinanze della superficie di affrontamento, e nessun accenno di processo evolutivo vi si apprezza.

Tutta la parete venosa è pressochè raddoppiata di spessore, specialmente per proliferazione connettivale dell'intima, che dal punto di sutura, decresce dolcemente addentrandosi per la vena, rimanendovi sempre discretamente ispessita anche a distanza. Anche l'avventizia è notevolmente ispessita. Poco apprezzabile riesce ogni processo evolutivo a carico della media.

2 *Come sopra, in 23ª giornata* (V. Tav., fig. 4ª).

Intima. — Con un ispessimento quasi brusco, inguaina e si unisce all'intima normale dell'arteria, a pochissima distanza dal punto di sutura e dall'estremità dell'arteria.

L'ispessimento è formato da tessuto connettivo ricco di cellule a nuclei sparsi irregolarmente; rotondeggianti, ovali, fusiformi, a cui si frammischiano numerose cellule di infiltrazione a nucleo vescicolare.

L'elastica dell'intima è interrotta, e segue quella della media a cui si addossa.

Un delicatissimo reticolo elastico, un po' pallido, forse per la sottigliezza delle singole fibre, si osserva nell'ispessimento dell'intima all'inizio, e finchè c'è l'estremità dell'arteria, al limite dello strato endoteliale e connettivale dell'intima.

L'ispessimento dell'intima, sempre notevole, cogli stessi caratteri morfologici, qua e là assumendo un aspetto fascicolato a nuclei fusiformi, prosegue per la vena, e decresce dolcemente, man mano che si addentra in questa, sempre sprovvisto di fibre elastiche. In mezzo a questo ispessimento e isolato dalla solita infiltrazione parvicellulare, si trova il filo di sutura.

Media. — L'elastica dell'arteria, si interrompe, terminando con fibre contorte e rigonfie.

L'elastica della vena, termina cogli stessi caratteri, però dei frammenti di essa sono ancora visibili lungo la sua direzione verso il punto di sutura e mostransi anche questi, rigonfi, contorti e ipocromatosi.

Le fibre muscolari dell'arteria, al livello dell'elastica, terminano con questa.

Nella vena, delle scarse cellule si avanzano coi frammenti di elastica, già detti.

Inoltre, dalla faccia avventiziale dell'elastica dell'arteria e della vena, parte un fascio di tessuto, che come un ponte di unione, aggiunta l'arteria alla vena, costituito da cellule muscolari allungate, a nuclei bastonciniforme. In questo tessuto si notano pure sottili fibre elastiche.

L'avventizia è costituita da tessuto connettivo fascicolato, ricco di nuclei ovali e allungati, con sottilissime fibre elastiche, di cui alcune, passano ininterrotte da un estremo all'altro della preesistente scontinuità.

Si notano dei vasellini neoformati.

***

Cercherò ora di ricostruire l'andamento del processo di guarigione delle ferite vasali, specialmente circolari, sulla base dei preparati descritti, dalle fasi iniziali a quelle più inoltrate.

E' bene prima mettere davanti agli occhi l'aspetto macroscopico di una ferita appena suturata. Una sutura perforante, come quelle che considero, stabilisce sulla superfice dell'intima, una irregolarità costituita da lievi solchi, corrispondenti ai fili che infossano le parti comprese, e da limitati rialzi delle parti intermedie. Si ha cioè, come una striatura longitudinale, più evidente se la sutura è stata fatta a punti staccati, che se a sutura continua.

Dopo praticata la sutura, la scontinuità viene colmata da un reticolo di fibrina, che cementa le due opposte superfici, e include elementi del sangue, dei tessuti, che rapidamente vanno in necrosi nei limiti del taglio, e nelle parti, strette fra i punti, e qua e là dei coaguli più o meno voluminosi, secondo gli spazi morti rimasti.

I fili adoperati, vengono rapidamente rivestiti da fibrina in tutto il loro decorso.

A questo primissimo momento, segue una invasione di fagociti, che dalla periferia corrodono, infiltrano ed eliminano man mano le parti morte; seguìti da una neoformazione di connettivo che compie il lavoro preparatorio già fatto.

Questo connettivo proviene dall'intima, che si ispessisce costantemente e si unisce attraverso la scontinuità della elastica interna, per lo più eversa, con quello proveniente dall'avventizia, e con cui penetrano dei vasellini sanguigni; si costituisce in definitiva un'unione connettivale fra i due capi, che comprende la parete vasale ed in parte è perivasale.

I fili, già rivestiti di fibrina, vengono circondati, incapsulati da elementi cellulari piccoli, rotondi, a nucleo vescicolare e a citoplasma granuloso e mano mano vengono corrosi e attorno, ma di rado, vi si riscontrano delle cellule giganti.

Su tutto, si stende un rivestimento a più strati di endotelio, che li separa dal lume. Le irregolarità stabilite dai punti, vengono livellate quasi, da un proporzionato ispessimento dell'intima.

Accanto a questi fenomeni progressivi, se ne osservano dei regressivi: a carico degli elementi cellulari vicini alla incisione, fra quelli stretti fra i punti di sutura, delle fibre elastiche che appaiono rigonfie, frammentate, ipocromatose, e qua e là, degli accumuli e dei gomitoli, delle fibrocellule muscolari nel protoplasma e nel nucleo e che vanno fino alla necrosi.

Per ciò che riguarda i due punti essenziali: la rigenerazione delle fibre elastiche e della tunica muscolare cioè, dobbiamo distinguere il primo comparire di elementi nuovi e il riformarsi al normale degli strati, e per quest'ultimo, debbono considerarsi dei coefficienti estrinseci, ma che fanno variare di molto il criterio dell'età del tessuto di cicatrice e cioè in rapporto a questo:

a) direzione della ferita vasale;

b) qualità dei vasi (arterie o vene);

c) tecnica operativa seguìta e, colla stessa tecnica, la più o meno esatta esecuzione di essa;

d) condizioni più o meno perfette di pervietà del vaso considerato, variando notevolmente il reperto delle pareti di vasi trombosati e di vasi pervî (Fichera).

L'età della cicatrice, non può avere un valore assoluto, per ogni momento evolutivo del processo di guarigione, variando le condizioni per i coefficienti già detti, o per un affrontamento imperfetto delle superfici vasali cruente o per il permanere fra queste, di spazi morti, riempiti da coaguli più o meno voluminosi, o per lo scendere della elastica interna sulle superfici di sezione della media, costituendo come una barriera all'avanzarsi del processo. Queste ed altre considerazioni che risparmio di dire, dànno un valore limitato ai reperti isolati, ed occorre perciò un vasto materiale di studio e l'esame di molte sezioni relative ad un lungo lasso di tempo per potere emettere delle affermazioni.

Per la prima comparsa di elementi neoformati, in qnesti ultimi tempi si è precisato meglio che non si era fatto dai primi sperimentatori, però è spesso discutibile ogni processo rigenerativo ai suoi inizi, sorgendo sempre il dubbio si tratti di elementi preesistenti o neoformati.

Per le fibre elastiche, Muscatello, Salinari e Virdia, De Gaetano, ecc., dicono che si può sorprendere l'inizio della rigenerazione, dopo almeno i cinquanta giorni, mentre altri, fra cui Burci, Jakobsteil, Bouglè, Fichera, le ritrovano dopo 12-15 giorni; Yores, dopo soli otto giorni.

Io ho potuto osservare un delicatissimo reticolo di brevi fibrille elastiche, nell'ispessimento dell'intima di una vena in 17° giornata; cominciano a diventar più abbondanti e robuste già in un trapianto di 23 giorni.

La elastica interna interrotta viene sostituita da una membrana di fibrille elastiche, che cominciano a comparire nei limiti fra lo strato endoteliale e connettivale dell'intima, e successivamente si addentrano in questo, più o meno, secondo l'età della cicatrice, e si ritrova completa già dopo i 50 giorni dalla eseguita sutura.

La elastica della media invece, si ricostituisce molto più lentamente; completa in una ferita longitudinale dopo 65 giorni, non raggiunge ancora pari grado di evoluzione in ferite circolari complete dopo 254 giorni, pur arrivando le fibre elastiche a guardarsi a brevissima distanza.

Molto difficile, almeno io credo, sia il volere precisare da quali elementi derivino le fibre neoformate. Per alcuni, ripetono una genesi cellulare, verosimilmente dagli endoteli vasali; per altri, dal tessuto connettivo fibrillare, o da fibre simili preesistenti. Certo si osservano anche a distanza notevole dalle preesistenti e con caratteri differenti da queste, per lo spessore, per intensità di colorazione, mentre è suggestivo il loro comparire a preferenza vicino agli endoteli, però se ne osservano anche in mezzo a puro tessuto connettivo.

Inclino più per la genesi cellulare e connettivale, riservando alla prima un carattere di maggiore precocità e rapidità, mentre mai ho visto accenno di proliferazione delle fibre preesistenti. In qualche punto del campo microscopico, si osservano inoltre degli elementi che prendono, ma indecisamente, la colorazione delle fibre elastiche, e riesce difficile il giudizio sulla loro vera natura.

Discussa è la neoformazione delle fibre muscolari, ma numerose sono le osservazioni che provano la proprietà di questi elementi a dare nuovi elementi simili e anche in condizioni e in organi diversi; intestino, utero, vasi (Apollonio, Vitale, Salvioli, Durante, Watts, Fichera, ecc.).

La moltiplicazione, per alcuni avviene per amitosi, per altri per mitosi.

Io ho osservato, in ferite piuttosto recenti, in 17° giornata, le fibrocellule muscolari, che dai due estremi riuniti, cominciano ad infiltrarsi in mezzo al tessuto connettivo che colma la scontinuità, con nuclei molto più lunghi del normale.

La muscolare, progredisce in mezzo al tessuto connettivo cicatriziale e vi si sostituisce, prima con tralci delicati, le cui cellule si ingranano quasi colle connettivali, poi diventano man mano più robusti, si incontrano e si uniscono venendo dai due estremi, ricostituendo pressocchè al normale la media, come ho potuto constatare in preparati piuttosto recenti, in 50ª giornata in suture per ferite circolari complete.

Si ha l'impressione, che gli elementi muscolari sieno dotati di un potere rigenerativo più celere delle elastiche, e infatti all'altezza della media, in cui queste

ultime sono ancora scontinuate, quelle passano oltre e si ricongiungono da un lato e dall'altro, come si può osservare nelle figure numeri 1, 2, 3, e cioè rispettivamente di 50, 56, 254 giorni.

Nell'avventizia da alcuni sono state riscontrate cellule giganti, da altri no, e se ne è attribuita la diversità di reperto alla specie degli animali da esperimento, al materiale di sutura, alla tecnica adottata alla durata, dell'esperimento.

Io ho spesso notate delle cellule giganti, ma non costantemente, del resto è cosa di poca importanza, essendo un reperto comune attorno ai corpi estranei. Nell'avventizia, la cicatrice è ricca di connettivo cellulare e fibrillare, ricco di vasi neoformati. In tutti i preparati, nella media o nell'avventizia, o in tutte e due, si trovano anche nei preparati di 254 giorni, avanzi, ma sempre più sparuti, dei fili di seta circondati e infiltrati da numerose cellule rotonde.

Il processo di guarigione, nelle sue grandi linee, si compie egualmente nelle suture parziali e nelle complete. e così nelle anastomosi e nei trapianti.

Anastomosi artero-venose.

Modificazioni strutturali delle vene funzionanti da arterie.

Le vene che funzionano da arterie, subiscono presto delle importanti modificazioni, che rivelano un adattamento alle nuove condizioni in cui si vengono a trovare, e dovute certamente e allo stimolo del sangue arterioso sulla parete venosa, e alla aumentata pressione endovasale.

Le fibre muscolari ed elastiche già dopo i 20 giorni cominciano a mostrarsi in attiva iperplasia ed hanno già dato un apprezzabile ispessimento delle relative tuniche; molto marcato è poi questo in anastomosi di 56 e 90 giorni, in cui la media assume quasi lo sviluppo che ha nell'arteria.

È molto significativa inoltre l'esistenza di *vasa-vasorum* con caratteri eguali a quelli delle pareti arteriose nella vena.

L'enorme invasione di cellule infiltrative dell'avventizia depone per un periodo attivissimo neoformativo della vena.

Queste modificazioni si hanno più rapidamente e più marcate, se nella vena si legano le collaterali.

Si può dire quindi, che la vena è capace di sostituire l'arteria nella sua funzione di condurre sangue alla periferia, e si adatta alla funzione, arterializzandosi.

Pressochè le stesse osservazioni si possono fare per i segmenti di vene interposti fra arterie scontinuate, però in queste è molto più marcato l'ispessimento dell'intima specie in vicinanza delle linee di sutura che assume quasi una funzione compensatoria del diverso calibro.

* * *

In base a quanto ho esposto, mi credo autorizzato a formulare queste

Conclusioni.

1° Le suture vasali parziali e totali e le anastomosi artero-venose, dànno negli animali da esperimento, ottimi risultati, usando però, una tecnica e uno strumentario adatto, che pure sono alla portata di tutti, e osservando una scrupolosa asepsi.

2° Al maltrattamento delle pareti vasali e alla imperfetta asepsi, sono da attribuire quasi tutti i risultati negativi (emorragie secondarie, trombosi totali e parziali).

3° La sutura circolare, è indicata ancora, quando manca non più di 2-3 cm. di vaso (per ferite con irregolarità dei margini, per asportazione di sacche aneu-

rimatiche, ecc); se la perdita è maggiore, è preferibile interporre un segmento di vena presa dallo stesso individuo, possibilmente dello stesso calibro, poichè il soverchio stiramento degli estremi vasali da suturare, per molte ragioni, darebbe sicura trombosi.

4.° Credo inutili le anastomosi artero-venose latero-laterali perchè:

α) la limitata comunicazione stabilita, diventa presto virtuale;

β) la relativamente piccola onda arteriosa che può immettersi per tale apertura, presto si estingue e ritorna col circolo venoso al cuore, peggiorando la circolazione periferica che si voleva migliorare.

5° Le anastomosi artero-venose termino-terminali possono nell'uomo rendere utili servizi (Doberaüer).

6° Anche ottenendosi trombosi per suture circolari di arterie, è preferibile sempre la sutura alla legatura, perchè dà tempo a svilupparsi un buon circolo collaterale.

7° Il processo di guarigione della ferita vasale e il ricostituirsi al normale delle tuniche colla rigenerazione degli elementi elastici e muscolari, ne autorizza l'applicazione franca e sicura in chirurgia umana.

8° Le vene, funzionanti da arterie, si adattano alla funzione arterializzandosi, e possono quindi sostituirle benissimo.

9° La enorme differenza statistica fra i risultati ottimi sperimentali negli animali e le frequenti, disgraziate applicazioni sull'uomo, può bene spiegarsi considerando:

α) il metodo di sutura scelto fra quelli in uso, poco buono;

β) il materiale di sutura e lo strumentario inadatto, per non avere preveduto l'intervento o per altre ragioni, come p. es., il Wiart, il Diemil-Pacha che si servirono di un ago di Reverdin, che aveano sotto mano.

γ) la diffidenza che accompagna ancora questo metodo conservativo e il riserbarlo spesso ai casi disperati e sfavorevoli.

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA.

FIG. 1. — *Sutura circolare di arteria in 50ª giornata.*

Si noti la neoformazione di fibre elastiche sotto l'endotelio, che sostituiscono la membrana elastica interna.

Nella tunica media le fibre elastiche sono scontinuate, però fra esse passa ininterrotto un fascio di fibrocellule muscolari. Da un lato si vede lo spazio vuoto già occupato dal filo di sutura e circondato da un alone di infiltrazione parvicellulare.

FIG. 2. — *Sutura circolare di arteria in 254ª giornata.*

Si noti una umbilicatura sporgente entro il lume vasale, alla cui periferia gira un sottile strato di fibre elastiche neoformate, nel mezzo si trova lo spazio occupato dal filo di sutura coll'alone di infiltrazione. L'angolo diedro formato dall'elastica eversa è ricolmato da tessuto connettivo.

L'elastica della media è interrotta, però delle fibre neoformate proseguono per il decorso delle preesistenti e arrivano a guardarsi a breve distanza. Nella loro interruzione passa un fascio di fibrocellule muscolari.

FIG. 3. — *Anastomosi artero-venosa in 56ª giornata.*

Un'insenatura delimita il punto di coalito dei due vasi.

Uno strato abbastanza robusto di fibre elastiche neoformate si osserva sotto l'endotelio e si continua ininterrotto dall'arteria alla vena.

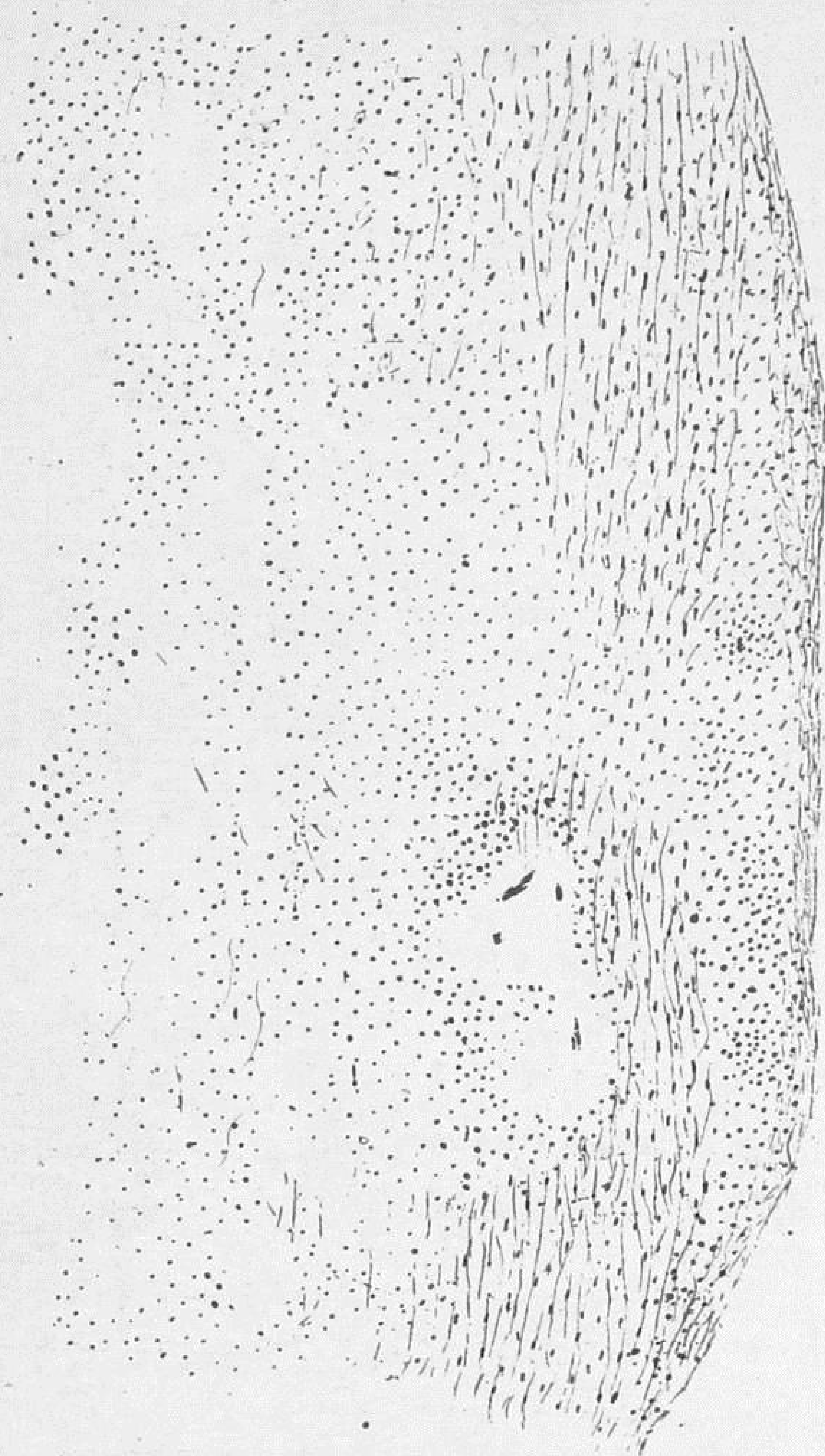


Fig. 1

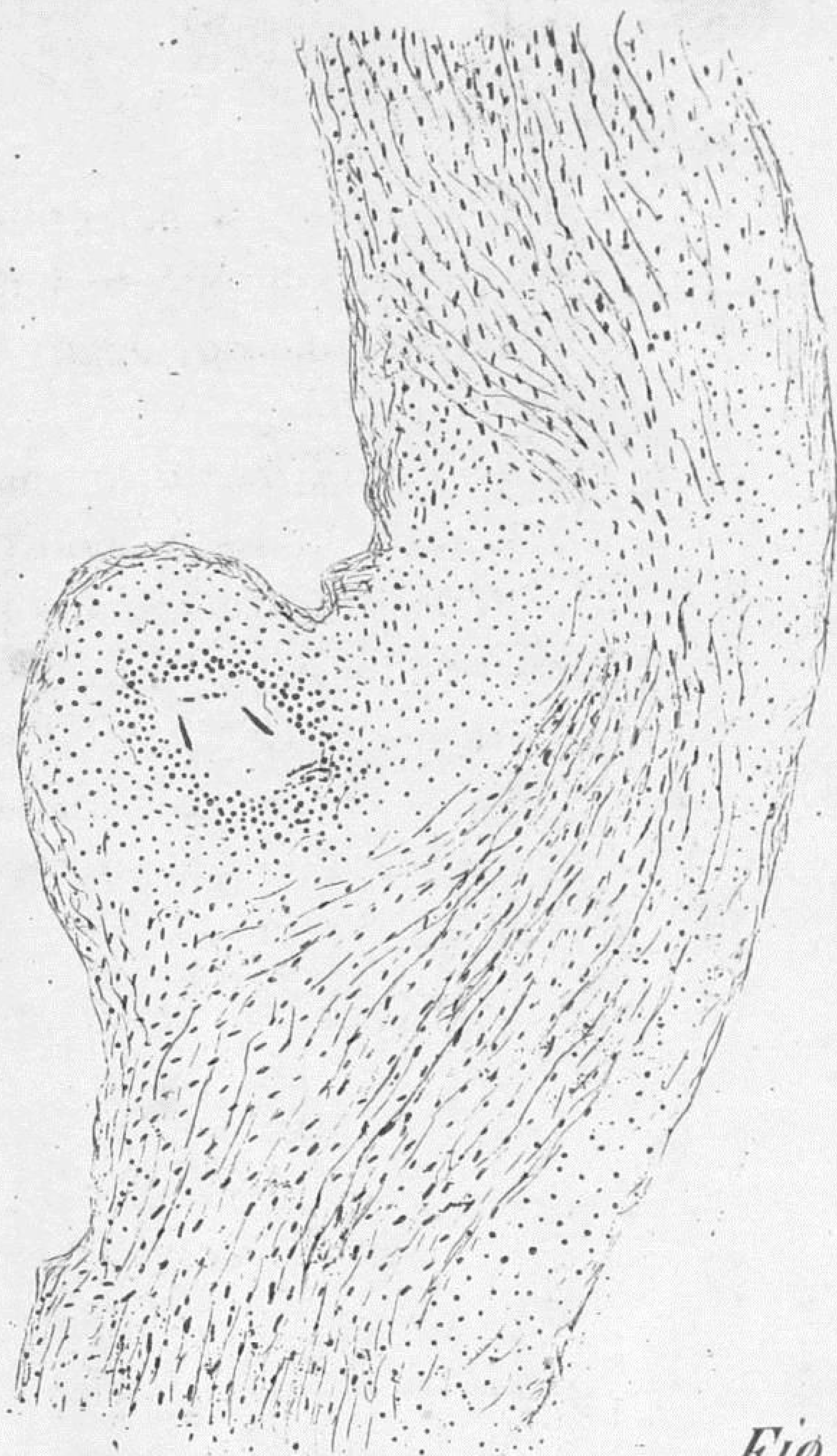


Fig. 2

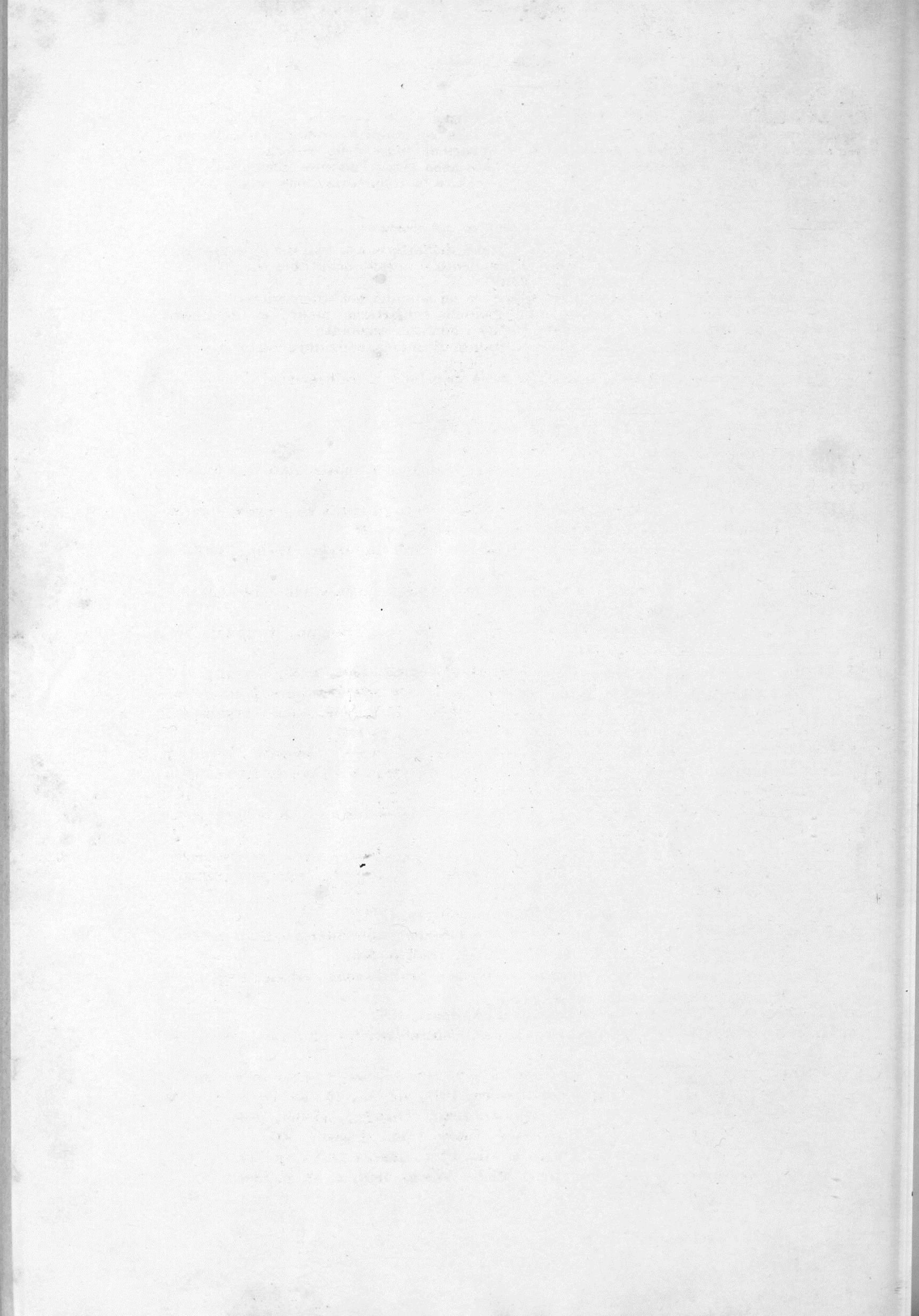


Fig. 3



Fig. 4

Curcio



La muscolare della vena è più robusta del normale per ipertrofia e iperplasia delle cellule muscolari e si unisce attraverso la rima della scontinuità vasale colla muscolare dell'arteria. L'elastica è interrotta, nella vena appare al limite della sezione.

Si notino dei vacuoli fra media ed avventizia nella vena, l'enorme infiltrazione parvicellulare specie a carico dell'avventizia della vena, e la robustezza delle pareti dei vasellini nell'avventizia della vena.

FIG. 4. — *Trapianto circolare di vena su arteria in 23ª giornata.*

Un ispessimento dell'intima inguaina l'estremo dell'arteria e si mantiene decrescendo sempre per la vena. Alle estremità di tale ispessimento si notano della fibre elastiche neoformate, e nel mezzo il punto di seta.

Le elastiche sono scontinuate; dei gomitoli se ne trovano nell'interruzione.

Le fibrocellule muscolari finiscono colle elastiche nell'arteria, mentre si prolungano in mezzo a connettivo dal lato della vena, verso i gomitoli anzidetti.

Un fascio di tessuto muscolare, come un ponte di unione, congiunge la faccia avventiziale dei due vasi.

L'avventizia è notevolmente ispessita e ricca di cellule di infiltrazione.

BIBLIOGRAFIA.

1. LEJARS. *Valeur pratique de la suture artérielle.* Semaine Médicale, 1903, 14, 8 Avril, p. 109.
2. DELBET (PIERRE). *Chirurgie artérielle et veineuse.* Rapport au XV Congrès international de médecine de Lisbonne, Avril 1906, a. IX, p. 99.
3. CARREL. *Transplantation in mass of the kidney.* Journ. of exper. Medic., 1908, X, Jan. p. 98.
4. STICH, MAKKAS u. DOWMAN. *Beiträge zur Gefässchirurgie.* Beit. z. klin. Chirurg., 1907, t. I-III, f. 1, Février, p. 113.
5. WATTS. *The suture of Blood Vessels.* Bull. of the John Hopkins Hospital, 1907, t. XVIII, n. 194, Mai, p. 153.
6. FROUIN. *Sur la suture des vaisseaux.* La Presse Médicale, 1908, n. 30, Avril, p. 233.
7. LEXER. *Die ideale Operation des arteriellen und des arterio-venösen Aneurysma.* Arch. für klin. Chirurg., 1907, t. LXXXIII, fasc. 2. p. 459. Vedi Congrès soc. allem. de chirurgie, 1907, e Semaine Médicale, 1907. p. 173.
8. GARRÈ. *Seitliche Naht der Arterie bei Aneurysmaextirpationen.* Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 1906, t. LXXXII, p. 287. Vedi lav. orig. XV Congrès international des Sciences Médic., Lisbonne, 1906.
9. PEUGNIEZ. *Chirurgie des gros troncs veineux.* Comptes-Rendus du XIX Congrès franç. de Chirurgie, 1906, p. 101.
10. MATAS. *An Operation for the radical cure of Aneurism based upon Arteriorraphy.* Annals of Surgery, 1903, t. XXXVII, Février. n. 2, p. 161. Vedi pure Semaine Médicale, 1903, p. 292.
11. ASMAN. *De Aneurysmate.* Dissert. inaugur., Groningue, 1773.
12. GLUCK. *Zwei Fälle von Aorta-aneurysmen nebst Bemerkungen über die Naht der Blutgefässe.* Arch. für klin. Chirurg., t. XXVIII, 1883, p. 548.
13. VON HOROCK. *Die Gefässnaht.* Allgemeine Wiener medizinische Zeitung. 1888, n. 22, p. 263.
14. JASSINOWSKY. *Die Arternnaht.* Inaug. Diss., Dorpart, 1889.
15. HEIDENHAIN. *Ueber Nath von Arterienwunden.* Centralblatt für Chirurgie, 1895, n. 49, p. 1113.
16. MURPHY. *Resection of Arteries and veins injured in continuity. End so end suture.* Experimental and Clinical Medical Record, 1897, vol. LI, 16 Janvier, n. 3, p. 73.
17. SILBERBERG. *Ueber die Naht der Blutgefässe.* Inaug. Dissert., Breslau, 1899.
18. NAPALKOW. *Nath von Steg und Blutgefässe.* Inaug. Diss., Moscau, 1900.
19. DÖRFLER. *Ueber Arteriennaht.* Beiträge z. klin. Chir., 1899, t. XXV, p. 781.
20. GARRÈ. *Technik der Arteriennaht.* Deut. Mediz. Woch., 1904, n. 43, p. 1593.

48. SCHEDE. *Einige Bemerkungen über die Naht von Venenwunden.* Arch. f. klin. Chirurg., 1892, t. XLIII. p. 351.
49. DURANTE. *Trattato di Patologia e Terapia chirurgica.* Roma, 1896, t. II, capit. VIII, p. 295.
50. VON ZOEGE MANTEUFFEL. In Communic. de GLUCK à la Berliner Medicinische Gesellschaft le 17 Juillet 1895. Berliner klinische Wochenschrift, 1895, n. 34. p. 746.
51. ISRAËL. Compte-Rendu de Berliner medicinische Gesellschaft de Juillet 1845, in Berliner klin. Wochenschrift, 1895, n. 34, p. 747.
52. SABANEIEFF. *Sur la suture des vaisseaux.* Russki Chirurgitchesk Archiv., 1896, t. IV, anal. in Centralblatt f. Chirurgie, 1896, n. 42, p. 990.
53. ORLOW. *Ein Fall von Arteriennaht.* Westnik Medizing e Hyg., 1896, 1ª Mars anat. in Centralbl. f. Chir., 1897, n. 21, p. 698.
54. DJEMIL-PACHA. Comptes-Rendus du XII Congrès international de Médecine, tenu à Moscou, 1897, t. V, p. 663.
55. SCHMITZ. *Die Arteriennaht.* Deutsche Zeitschrift für Chir., 1903, t. LXVI, p. 289.
56. LEJARS. *Rapport sur une observation de Launay: Plaie longitudinale de la carotide primitive gauche au niveau de sa bifurcation.* Bull. et Mém. Soc. de Chir. de Paris, 1904, t. XXX, 21 Juin, p. 675.
57. SEGGEL. *Ueber die Naht der Arterien.* Münch. med. Woch., 1900, 7-14 Août, n. 32-33, p. 1105 et 1138.
58 DEPAGE. *Un cas de suture de l'artère carotide primitive.* Ann. de la Soc. belge de Chirurgie, 1902, p. 45.
59. GARRÈ. *Ueber Gefässnaht.* Versammlung der deut. Naturforscher und Artzte, Münch., 1899, in Cent. f. Chirurgie, 1899, n. 48, p. 1283 et Münch. Med. Wochenschr., 1900, 1 Avril, n. 16, p. 560.
60. ZIEGLER. *Ueber Stichverletzungen der grossen Gefässe.* Münch. Med. Wochens., 1897, n. 27, p. 733.
61. BÉRARD et CAVAILLON. *Plaie latérale de l'Aorte abdominale réparée par enfouissement des bords.* Lyon Médic., 1907, 6 Janvier, p. 25.
62. TUFFIER. *Discussion.* Bulletin soc. de Chir., Paris, 1904, t. XXX, 21 Juin, p. 677.
63. EDDER. *Endo-aneurysmorraphy* (Matas) *in the Treatment of Femoral artery.* Annals of Surgery, 1908, Février, p. 261, analisé en Journal de Chir., Avril 1908, n. 1, p. 19.
64. GÉRARD MARCHAND. *Présentation de malades.* Soc. de Chir. de Paris, 1898, 6 Juillet, p. 747.
65. KÖRTE. *Ein Fall von Gefässnaht.* XXXIII Congrès allem. de Chir., 1904, p. 13.
66. STEWART. *Arteriotomy for Thrombosis and Embolism.* Annals of Surgery, 1907, t. XLVI, p. 339.
67. TRENDELEMBURG. XXXVII Congrès allem. de Chir., Avril 1908, in Presse Médicale, 1908, 29 Avril, p. 277.
68. LEJARS. *De l'attrition sous-cu'anée des grosses artères.* Bull. et Mém. Soc. de Chir. de Paris, 1902, t. XXVIII, 21 Mai, p. 609.
69. BURCI. *Ricerche sperimentali sul processo di riparazione delle ferite longitudinali delle arterie.* Atti della Società Toscana di Scienze naturali, 1890, XI.
70. RICARD in VEAU. *La suture des artères.* Gaz. des Hôpitaux, 1901, p. 297, n. 31.
71. WIART. *Un cas de suture artérielle.* Bull. et Mém. Soc. de Chirurgie de Paris, 1903, t. XXIX, 25 Mars, p. 347 (Rapport de DELBET).
72. BROUGHAM. *Arterial Anastomosis by Invagination.* Surgery, Ginecology and Obstetrics, 1906, p. 410.
73. DELANGRADE. *Suture circulaire des artères radiale et cubitale.* Bull. et Mémoires Soc. Chir. de Paris, 1903, t. XXIX, 8 Avril, p. 401.
74. MARTIN. XXXVII Congrès allemand de Chir., Berlin, 22 Avril 1908, in Presse Médicale, 1908, 2 Mai.
75. KÜMMEL. *Ueber cirkulär Gefässnaht bein Menschen.* Beiträge z. klin. Chir., 1900, t. XXVI, p. 128.

76. Krause. Compte Rendu de l'aertzlicher Verein in Hamburg, Oct. 1899, in Deut. Med. Wochenschr., 1900, n. 13 (Vereinbeilage), p. 82.

77. Braun. XXXVII Congrès allemand de Chirurgie, Berlin, 22 Avril 1908, in Presse Médic., 1908, 2 Mai. Vedi pure Archiv f. klin. Chir., 1908, Bd. 86, S. 707. *Un caso di resezione e di sutura dell'aorta addominale per l'asportazione di un tumore (nevromaganglio?).*

78. Delbet. *Tentative de greffe artérielle.* Bull. et Mém. Société de Chir., Paris, 1907, t. XXXVII, n. 15, p. 413.

79. San Martin y Satrustegui. *Cirugìa del aparato circulatorio.* In-8°, 72, p. Madrid, 1902. Anal. in Semaine Médic., 1902, n. 48, p. 395.

80. Tuffier. *Discussion.* Bull. et Mém. Soc. de Chir. de Paris, 1907, t. XXXIII, n. 15, p. 417.

81. Lilienthal. *End-to-end Arterio-venous Angiorraphy.* Amer. Surg., Philadelphie, 1907, XIV, p. 1.

82. Doberauer. *Demonstration eines Falles von operierter Embolie des Arteria axillaris* Prag. Med. Woch., 1907, n. 23, p. 437.

83. Torrance. *Arterio-venous Anastomosis.* Ann. of Surgery, 1907, t. XLVI, p. 333.

84. Ricard. *Discussion.* Bull. et Mém. Soc. Chir. de Paris, 1907, 24 Avril, p. 420.

85. Goyanes. *Nuevos trabajos de cirugìa vascular: substitucion plástica de las arterias por las venas.* El siglo medico, 1906, t. LIII, Septembre, p. 546 et 561.

86. Crile. *Direct transfusîon of Blood.* Journal Am. Med. Ass., 1906, t. XLVII. *Technique of direct Transfusion.* Ann. of. Surgery, 1907, vol. XLVI, p. 329.

87. Matas. *The radical Cure of Aneurism.* Am. Journal Med. Ass, t. XLVII, 1906, 29 Septembre, p. 990.

88. Lozano. *The surgical treatment of aneurism by method of suture (Matas).* Amer. Med., 1906, t. XII, p. 322. Comunicazione fatta al Congresso di Lisbona.

89. Gibbon. *Endo-aneurysmorraphy (Matas).* Ann. of Surgery, 1907, t. XLVI, p. 336, 1908, t. XLVII, p. 464.

90. Craig Barrow. *Matas' Operation. Report of four cases.* Am. Journ. of Surgery, 1908, t. XXII, n. 4, p. 112.

91. Mac Cord. *Discussion.* Am. Journal Med. Ass., 1906, t. XLVII, p. 993.

92. Brown. *A case of Aneurism operated on by the Matas' Method.* Journal Am. Med. Ass., 1906, t. XLVII, p. 362.

93. Yocom, *Aneurisme: operation, recovery.* Journal Am. Med. Ass., 29 Sept. 1906, p. 1019.

94. Frazier. *Endo-aneurysmorraphy (Matas).* Ann. of Surgery, t, XLVI, 1907, p. 358.

95. Stewart. *Reconstructive endo-aneurysmorraphy.* Compte-Rendu de la Philad. Acad. of Surgery, in Ann. of Surgery, 1908, t. XLVII, p. 472.

96. Munro. *Aneurysmorraphy for abdominal Aneurysm. Report of an unsuccessiful case with autopsy.* N. Y. Med. Journal, 1907, t. LXXXV, p. 681.

97. *Reconstructive-endo-aneurysmorraphy.* Surgery, Ginecology and Obstetrics, 1907, t. V, p. 308.

Per la bibliografia completa dell'argomento, si consultino i lavori di: Watts (5), quello di Hopfener (32), il rapporto di Delbet (2), l'articolo di Matas (87).

1° *Per i trapianti in generale* si consultino le opere seguenti, che tutte contengono una estesa bibliografia.

98. Hertwig. *Handbuch der Vergleichenden Entwickelungsgeschichte.* « Articolo di Barfurth ».

99. Barfurth. *Regeneration und Involution,* negli « Ergebnisse der Anatomie und Entwickelungsgeschichte di Merkel e Bonnet, 1904.

110. Korschelt. *Regeneration un Trasplantation.* Fischer, 1907.

2° *Per il trapianto del rene e le anastomosi vascolari:*

101. Exner. Wiener klin. Wochenschrift, 1903.

102. Ulmann. *Experimentelle Nierentransplantationen.* Wiener klinische Wochenschrift, 1902. n. 11.

103. GARRÈ. *Transplantationen in der Chirurgie.* Verhandlung d. Gesellschaft deutsch. Naturf. und Aerzte, Stuttgart, 1906.

104. NICOLETTI e CURCIO. *Studi sperimentali sulle anastomosi e sui trapianti di vasi sanguigni.* (Policlinico, Sez. Prat. 1908).

105. CARREL et GUTHRIE, *Circulation et sécrétion d'un rein transplanté.* C.-R, Soc Biol., 23 Déc. 1905.

106. CARREL et GUTHRIE. Congrès de Lisbonne, 1906.

107. CARREL et GUTHRIE. *Transplantation expérimentale des reins.* Soc. Biol., 24 Mars, 1906. Vedi pure Semaine Médic., p. 161, 28 Marzo 1906.

108. CARREL et GUTHRIE *Anastomoses vasculaires par la méthode du patching.* Soc. Biol., 13 Oct. 1906.

109. FLORESCO. *Conditions anatomiques et techniques de la transplantation du rein.* Journal de Physiol. et de Path. gén., Paris, 1905, VII, p. 27 et 46.

110 JABOULAY. Lyon Médical, 1906, n. 39, p. 575.

111. STICH. *Vortrag auf dem Congresse d. deutsch Chir.* Berlin, 1907.

112. STICH. *Zur Transplantation von Organen mittels Gefässnath.* Archiv f. klin. Chir., 1907, Bd. 83, II, 2.

113. STICH, MAKKAS et DOWMANN. *Beitrage zur Gefässchirurgie.* Beitr. z. klin. Chir., 1907, Bd. 53.

Si trovano inoltre indicazioni intorno alle suture vasali in:

114. PAYR. Arch. f. klin. Chir., 1900.

115. LECERCLE. Thèse de Lyon, 1902.

116. HOEPFNER. Arch. f. klin. Chir., Bd. 70, 1903.

117. BOUGLÉ. Archives de méd. expér., 1900, et Chir. des vaisseaux, etc., 1901.

118. PIERRE DELBET. Rapport au Congrès de Lisbonne, 1906.

3° *Sul trapianto del tessuto renale.*

119. ALESSANDRI. *Einpflanzung lebender erwachsener oder embryonaler Gewebe in einige Organe des Körpers.* Policlinico, n. 4, 1895 et Centralblatt f. pathol. Anat., Bd. 9, p. 309.

120. LUBARSCH. *Ueber Gewebsembolien und Gewebsverlagerungen.* Verhandl. d. deutschen pathol. Gesellschaft, Düsseldorf, 1898.

121. LUBARSCH. *Zur Lehre von den Geschwülsten und Infectionskrankheiten.* Wiesbaden, 1899.

122. RIBBERT. *Ueber Veränderungen transplantirter Gewebe.* Archiv für Entwicklungsmechanik, Bd. 6, 1898.

123. MARCHAND. *Der Process der Wundheibung mit Einschluss der Transplantation.* Deutsche Chirurgie. Lief. 16, 1901.

124. HABERER. *Ueber Versuche frischer Nierengewebe zu transplantiren.* Arch. für klin., Chir., 1907, Bd. 84, Heft 1, p. 1.

125. STICH (Bonn). *Ueber histologische Veränderungen nach Gefässe- und Organtransplantationen.* Bericht über die Sitzungen der Abteilung XV der 80. Versammlung deutscher Naturforscher und Aertze in Cöln, 20-26 Septemb. 1908. Refer. in Centralblatt für Allgem. Path., n. 22, Bd. XIX, n. 16.

* * *

126. FISCHER B. (Frankfurt) und SCHMIEDEN (Berlin). *Experimentelle Untersuchungen über die funktionelle Anpassung der Gefässwand. Histologie transplantierter Gefässe.* Ibid., n. 17.

* * *

127. LE FORT. *Anéurysme diffus du creux poplite; suture de l'orifice vasculaire, développement d'un second anéurysme, résection très étendue de l'artère et de la veine: guerison.* Bull. et Mém. de la Soc. de Chir. de Paris. Séance du 20 Déc. 1903, p. 1480, et Semaine Médic., 1904, p. 7.

128. FAYKISS. *La sutura arteriosa, Rivista generale sull'argomento. Parte sperimentale sui varî metodi. Esame istologico.* Beitr. z. klin. Chirurgie, 1908, fasc. 3, Luglio, da pag. 606 a 650.

129. Binnie-Abbe e Blake. *Casi di suture di aneurismi.* Annals of Surgery, 1908, luglio.
130. Wieting-Pacha. *Anastomosi artero-venosa della femorale per gangrena senile.* Deutsche med. Wochenschrift, 1908, n. 28.
131. Stich (Bonn). *Extirpation d'un anéurysme artério-veineux du creux poplité: Contribution à l'étude de la suture vasculaire circulaire chez l'homme.* Deutsche Zeitschr. für Chirurgie, 1908, t. XCV, fasc. 6, Novem., p. 577 à 590, avec 2 fig. Vedi Journ. de Chirurgie, t. II, n. 1, Janvier 1909, p. 31-32, e Semaine Méd., 24 Février 1909, p. 91[2].
132. A. Carrel (New York). *La transfusione diretta del sangue* (*Méthode de Crile*). Lyon Chirurgical, 1908, t. I, n. 1, 1er Nov., p. 13 à 19. Vedi pure Journal de Chir., t. II, n. 1, Janv. 1909, p. 35-36.
133. Ottembegg (New York). *Transfusion et anastomoses artèrielles.* (*Proc. Payr con tubi d'argento*). Semaine Médic., Avril 1908.
134. Clement M. *Aneurisma traumatico dell'arteria omerale* (*Aneurism. Met. Matas*). Semaine Médicale, 1908, 4 Avril.
135. Ballance M. *Anastomosi artero-venosa per gangrena senile.* Semaine Médic , 8 Mai 1908.
136. Ortiz de la Torre. *Ferita dell'arteria iliaca esterna; sutura; guarigione.* Semaine Médic. 4 Juin 1908.
137. M. Capelle. *Transplantation des artères, des , du rein.* Semaine Médic., 8 Juillet 1908.
138. Unger M. *Transplantation du rein.* Semaine Médic., 28 Avril 1909.
139. Picquét (du Val de Grâce). *Ferita della vena giugulare interna, sutura e guarigione.* Somaine Médic., 13 Mai 1909.
140. Smith. *Sutura da materassaio e con appoggi laterali di catgut applicata alle ferite parziali delle arterie e vene, e con plastiche temporanee metalliche per le ferite circolari. Studio istologico.* Semaine Médic., 24 Avril 1909.
141. Frouin. *Anastomosi artero-venose.* Semaine Médic., 10 Février 1909, p. 71[2].
142. Morestin M. *Suture artérielle pour une rupture de la fémorale au niveau d'une placque d'athérome.* Société de Chir., Séance du 5 Mai 1909, in Semaine Méd., 12 Mai 1909, p. 225[2].
143. Tuffier M. *Chirurgie expérimentale des gros vaisseaux de la base du coeur.* (Mémoire de M. Carrel). Soc. de Chir., in Semaine Méd., 5 Janvier 1910, p. 11[3].
144. Fleig M. C. *Méthode de transfusion du sang par anastomose, entre l'artère et la veine, de segments de vaisseaux hétérogènes.* Soc. de Biologie, in Semaine Méd , 12 Janvier 1910, p. 22[3].
145. Calesia M. A. F. *Anastomose artério-veineuse latéro-latérale.* Rev. de la Soc. méd. argentina, in Semaine Méd. du 19 Janvier 1910, p. 317.
146. Guleke M. *Suture de l'aorte ascendante.* Semaine Méd., 13 Avril 1910, p. 173[1].
147. Hotz. *La transfusion sanguine chez l'homme.* Deutsche Zeitschrift für Chir., 1910, CIV, 5-6.
148. Monod M. *Anastomose artério-veineuse dans la gangrène sénile.* Soc. de Chir. in Semaine Méd., 15 Juin 1910, p. 285. Voir Semaine Médic., 1909, p. 477.
149. Delbet M. *Suture latérale de la veine porte pour plaie par balle de revolver.* Soc. de Chir., Semaine Méd., 15 Juin 1919, p. 285[1].
150. Hédon M. E. *Transfusion sanguigne.* Soc. de Biologie, in Semaine Méd., 9 Mars 1910, p. 118.
151. Hubbard. *Anastomose artério-veineuse pour gangrène.* Ann. of Surgery, Décembre 1908, in Semaine Méd., 23 Juin 1909, p, 294[2]. Vedi Semaine Méd., 1907, p. 33.
154. Krüger M. *Un cas d'embolie de l'artère pulmonaire opéré par le procédé de Trendelemburg.* Zentralblatt f. Chir., 22 Maggio 1909.
155. Monod et Vanverts. Vingt-deuxième Congrès français de Chirurgie. *Chirurgie des artères.* Semaine Médic., 6 Octobre 1909, p. 477.
156. Eiselsberg. *Plaie de l'artère pulmonaire.* Trente-huitième Congrès de la Soc. allem. de Chir., Semaine Méd., 28 Avril 1909, p. 199[1].

157. MORESTIN. *Résection bilatérale de la jugulaire interne au cours de l'ablation de ganglions cancéreux du cou.* Soc. de Chir., Semaine Méd., 24 Février 1909, p. 94[2]-[3].
158. SCHIASSI. *La disostruzione operatoria delle arterie embolizzate.* Policlinico, 1° Agosto 1909.
159. RAZZABONI. *Processo di guarigione delle lesioni traumatiche delle arterie.* Bologna, 1910, Ed. Zanichelli.
160. VACCARI. *Le ferite delle grosse arterie e la loro sutura.* Bologna, Tipografia Internazionale di L. Beltrami, 1910.
161. FICHERA. *Delle meccanomorfosi in patologia.* Archivio ed Atti della Società Italiana di Chirurgia, 1907.
162. MARGARUCCI. *Contributo clinico alla sutura delle grandi arterie.* Società Lancisiana degli ospedali di Roma, 1906.
163. DE GAETANO. *Ricerche sperimentali sulla rigenerazione delle arterie.* Archivio ed Atti della Società Italiana di Chirurgia, 1902.
DE GAETANO. *Sutura delle arterie.* Giornale Internazionale delle Scienze mediche, anno XXV, 1903.
DE GAETANO. *Aneurisma traumatico dell'arteria omerale.* Giornale Internazionale delle Scienze mediche, anno XXV, 1903.
164. CLEMENTI. *Trapiantazione di tubi arteriosi per invaginamento.* Atti dell'XI Congresso Medico Internazionale, 1894.
165. WARDS. *Histological changes in transplantated bloodvessels.* Centralblatt f. Chirurgie, 1908.
166. SWEET. *Technique of bloodvessels suture.* Annals of Surgery, 1907.
167. NICOLETTI. *Trapianti di organi.* XXII Congresso Società di Chirurgia Italiana.

Autoriassunto.

L'A. che dal 1907-08, si è occupato, nel Laboratorio di Patologia speciale chirurgica della R. Università di Roma, diretto dal prof. R. Alessandri, dello studio sperimentale dell'argomento, ha applicati parecchi dei metodi escogitati da vari autori per la sutura dei vasi sanguigni, ma ha dato la preferenza a quello del Carrel, come il più semplice, più rapido e applicabile senza bisogno di speciali mezzi, e ne ha data una particolareggiata descrizione, semplificata da una figura schematica.

Vengono brevemente esposte le proprie esperienze, relative ad un periodo di tempo dai 6 ai 254 giorni e riguardanti suture parziali longitudinali, oblique e trasverse di vene e arterie; suture circolari complete, anastomosi artero-venose uni-ebiterminali, trapianti parziali di parete venosa su arteria (metodo « patching »).

Ha scontinuata per colpo di strumento contundente, una carotide, e previa regolarizzazione e resezione di circa 3 cm. dei margini, l'ha riuniti con sutura circolare, ottenendo esito positivo.

Nei primi tempi, quando otteneva frequentissimi esiti negativi, escogitò un metodo di sutura a due lembi laterali (v. esperienza n. VI) e a becco di flauto; (esperienza n. XIII), ma trova preferibile sempre il metodo Carrel.

Dei 52 esperimenti enumerati, ne ha ottenuti 37 positivi, e quasi tutti i negativi rimontano ai primi esperimenti, contribuendovi oltre al difetto di tecnica, l'inadatto strumentario.

Espone brevemente il metodo Matas, e i risultati con esso ottenuti nella cura degli aneurismi.

Ha eseguito inoltre numerose preparazioni istologiche dei vasi anzidetti, e dopo avere esposto la descrizione accurata di ognuno di essi e dei più importanti in specie, riassume il processo evolutivo di guarigione, seguendolo dai 6 ai 254 giorni. Accenna alle ipotesi sugli elementi generatori di fibre elastiche e dice la propria opinione. Studia l'arterializzazione delle vene funzionanti da arterie. 4 disegni di preparati microscopici chiariscono la descrizione.

Seguono delle brevi conclusioni e la bibliografia.

***

In base ai numerosi esperimenti fatti, allo studio istologico e alle applicazioni cliniche finora pubblicate sull'argomento, l'A. crede di potere trarre le seguenti conclusioni per la razionale applicazione alla chirurgia umana:

1° Le suture parziali e totali di arterie e vene, usando tecnica e materiale adatto, riescono ottimamente dopo ferite chirurgiche o comunque prodotte, purchè non complicate a sepsi, e non si debbano resecare più di 2-3 cm. del vaso; ed è doveroso applicarle su vasi importanti, la cui legatura porterebbe a cangrena o gravi disturbi trofici di organi o arti.

2° I trapianti di segmenti di vene su arterie, sono possibili, ed a questi si deve ricorrere dopo resezione superiore ai 3 cm. di un vaso, prelevando il trapianto dallo stesso individuo. Sarebbe il metodo ideale di cura degli aneurismi.

3° Le anastomosi artero-venose uniterminali, possono rendere degli utili servizi, se applicate su vasi anatomicamente non molto alterati per arteriosclerosi o altro e non ai casi disperati.

II.

Buba - Blastomicosi - Leishmaniosi

Nota sopra alcune affezioni framboesiche osservate in Brasile

per il dott. A. SPLENDORE

direttore del gabinetto di batteriologia dell'ospedale portoghese in S. Paolo.

In questi ultimi anni un nuovo capitolo è stato introdotto nella Patologia tropicale col titolo di *Buba brasiliana.* Quale sia l'entità nosologica a cui si riferisce, devesi ricercare principalmente nei lavori del Breda (1). L'eminente dermatologo di Padova diede tale denominazione ad una particolare malattia da lui osservata e magistralmente descritta sopra ammalati provenienti dal Brasile, propriamente dallo Stato di San Paulo. È un'affezione, osserva l'autore, che non appartiene nè alla sifilide nè ad altro granuloma infettivo comune; che attacca, per quanto pare, solamente individui di razza bianca, svolgendo la sua azione sotto forma di vegeta-

(1) v. F. Rho. *La Buba brasiliana e la Framboesia tropicale.*
Id. *Casuistica di Buba brasiliana* studiata dal prof. A. Breda (in Mense. *Trattato malattie tropicali,* 1ª edizione italiana, 1909).

zioni granulomatose, ulcerose, framboesiche, con localizzazione non solo sulla cute e sugli orifici, ma anche dentro le cavità mucose. Le sue lesioni hanno carattere lento e progrediente; possono attaccare il faringe, il laringe, la trachea, mostrandosi ribelli alle cure, insensibili all'azione del mercurio e del jodio. L'ammalato va giornalmente perdendo terreno e, il più delle volte, dopo un decorso di vari mesi od anni, termina la propria esistenza con un'estrema cachessia.

Sopra tale infermità sono state emesse varie opinioni: credono taluni (Breda, Fiocchi, De Amicis, ecc.) che si tratti di una malattia a sè, determinata da speciali bacilli; altri (Castellani) la ritengono come forma tardiva della *framboesia tropica* propriamente detta, il di cui agente patogeno, come si sa, è il *Treponema pertenue* di Castellani.

Ma, s'è vero, come lo stesso Breda ha già dimostrato (1), che non ha nulla da fare con quest'ultima affezione, bisogna convenire che mal le si addice la denominazione assegnatale.

Buba è un termine che, in Brasile, il volgo comunemente adopera, in modo generico, per qualunque affezione ulcerosa, specialmente se di natura sifilitica; è adottato, però, classicamente solo come appellativo del *pian*.

Nè è a dire che quest'altra infermità sia, in Brasile, differente che in altri paesi.

Io ne ho visto un caso, l'anno scorso, nella Clinica dermatologica della Facoltà medica de Rio de Janeiro, dove mi fu gentilmente mostrato dall'egregio prof. F. Terra.

Trattavasi di un giovane di razza nera, proveniente dalla campagna, il quale presentava numerose e caratteristiche efflorescenze sparse per il corpo, alcune delle quali avevano sede presso le regioni del naso e della bocca. Le mucose non erano attaccate. Le lesioni avevano forma di bottoni più o meno rotondi, dell'altezza di vari millimetri, alcuni dei quali erano confluenti: ciascuno aveva un diametro di un paio di centimetri, più o meno; tutti erano coperti da spesse croste brunastre, tolte le quali rimaneva allo scoperto una superficie granulosa che ben ricordava l'aspetto moriforme.

L'esame microscopico di piccoli frammenti gentilmente concessimi rivelò, nei preparati a strisciamento col metodo di Giemsa, la presenza, in essi, di uno spirocheta, che presentava i caratteri del *Treponema pertenue*; e all'esame istologico, fatto col metodo dell'impregnazione al nitrato d'argento, si verificò che tale germe aveva sede, principalmente, dentro piccoli microascessi dello strato di Malpighi, dove trovavasi in rilevante numero (2).

Non differenti sono gli altri casi registrati nella letteratura.

Il *pian*, come si sa, è un'affezione quasi esclusiva dei negri; non si localizza che molto raramente sulle mucose, dove fu solo verificato nello stadio terziario, e cede con relativa facilità all'uso de' joduri.

Nell'affezione descritta dal Breda, invece, le lesioni possono apparire sulle mu-

---

(1) A. Breda. *Della Framboesia brasiliana o Bouba, secondo recenti pubblicazioni.* (Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle, 1909, fasc. IV).

(2) Questo caso è stato anche studiato dal dott. Lindenberg. V. Bulletin de la Société de Path. exot., t. II, 1909, pag. 459.

cose fin dal principio e non presentano mai, in nessun'epoca, alcuna spirocheta. Per altro, non è meno vero che nessuna prova esperimentale è stata, fino ad ora, fornita in favore dei bacilli incriminati come agenti patogeni di essa. I casi del Breda, intanto, mi sembrano tanto rassomiglianti ad altri di mia osservazione che io sono tentato a ritenerli della stessa natura. Mi riferisco, principalmente, ad alcuni già sommariamente descritti e classificati nel gruppo delle così dette *Blastomicosi americane* (1) e ad altri ne' quali, ultimamente, ho scoperto una nuova forma di *Leishmaniosi* fino ad ora sconosciuta.

Effettivamente, s'incontrano, in Brasile, due particolari affezioni, l'una di natura micotica, l'altra protozoica, caratterizzate, entrambe, da ulcerazioni e vegetazioni framboesiche, ad andamento cronico, ribelli alle comuni cure medicamentose, e tutte e due presentano localizzazioni delle lesioni non solo sulla cute, ma anche nelle cavità mucose.

È necessario un esame clinico molto accurato e minuzioso per evitare, fra esse, una confusione nella diagnosi differenziale.

Ecco un riassunto delle osservazioni relative a casi da me studiati.

In quelli di natura micotica sempre l'inizio del processo patologico era stato nella bocca, con sede primitiva talvolta sulla base della lingua, tal'altra sulle labbra o sulle gengive, ma il più spesso erano propagate al palato duro e molle, al faringe, al laringe, ai bronchi, ai polmoni e ad altri organi interni. Gli ammalati presentavano grande debolezza e dimagramento, come anche un senso di difficoltà nell'inghiottire, salivazione incessante e caratteristico abbassamento di voce. In un caso l'ammalato soffriva anche emottisi, nonchè febbre intermittente vespertina di leggera elevazione, con sudore notturno, ed il quadro clinico ricordava quello di una tubercolosi polmonare.

Le lesioni, quando situate sulle labbra o sulla lingua, avevano forma d'infiltrazione dura callosa ed erano della grandezza di un cece fino a quella di una noce avellana, poco emergenti sulla superficie della mucosa normale e per lo più indolenti, ma qualche volta determinavano al paziente un senso di trafittura. Nell'ugola e sul palato molle tali infiltrazioni erano minori ed avevano un aspetto nodulare pseudo tubercolare. In tutto il resto della cavità boccale, e specialmente sulla mucosa delle guancie, delle gengive e del palato duro notavasi presenza di numerose vegetazioni papillomatose, alcune delle quali avevano l'altezza di 3-4 mm., mostrandosi, talvolta, isolate, il più spesso aggruppate in grande numero, ricordando, un poco, l'aspetto dei condilomi acuminati (v. fig. I).

In qualche caso notavansi erosioni od ulcerazioni poco profonde, le quali erano situate specialmente sul palato duro.

Non ho mai verificato, nei casi fino ad ora osservati, lesioni localizzate sulla mucosa nasale. Le lesioni cutanee esistevano solo in due sopra sette casi, ed avevano estensione limitata, con sede sempre ad un piede, una volta sul dorso del dito piccolo, circostante all'impianto ungueale, altra volta nella regione plantare concava del piede stesso: erano in forma di ulcerazione irregolare, poco profonda, del-

(1) V. Bollettino della Società Italiana di Medicina e di Igiene coloniale, anno II, vol. II, n. 1. A. SPLENDORE *Blastomicosi americana.*

l'estensione di 2-3 cmq. di superficie e mostravansi coperte da croste brunastre molto aderenti, tolte le quali trovavasi un fondo vegetante con numerosi elementi fungoidi, papillomatosi, più o meno germoglianti, che si elevavano per l'altezza di alcuni millimetri, sorpassando il livello dei margini, ch'erano tagliati a picco e poco infiltrati. Tali vegetazioni erano dure e di colorito rosa pallido: il loro aspetto affettava, fino ad un certo punto, quello di una testa di cavol fiore.

Anch'esse erano indolenti spontaneamente, ma suscitavano un certo incomodo nell'atto del camminare.

In tutti i casi si notò ingorgo delle glandole linfatiche regionali in rapporto colle lesioni sopra notate. Nel caso di compartecipazione polmonare, la radiografia pose in evidenza una grande quantità di glandole linfatiche peribronchiali.

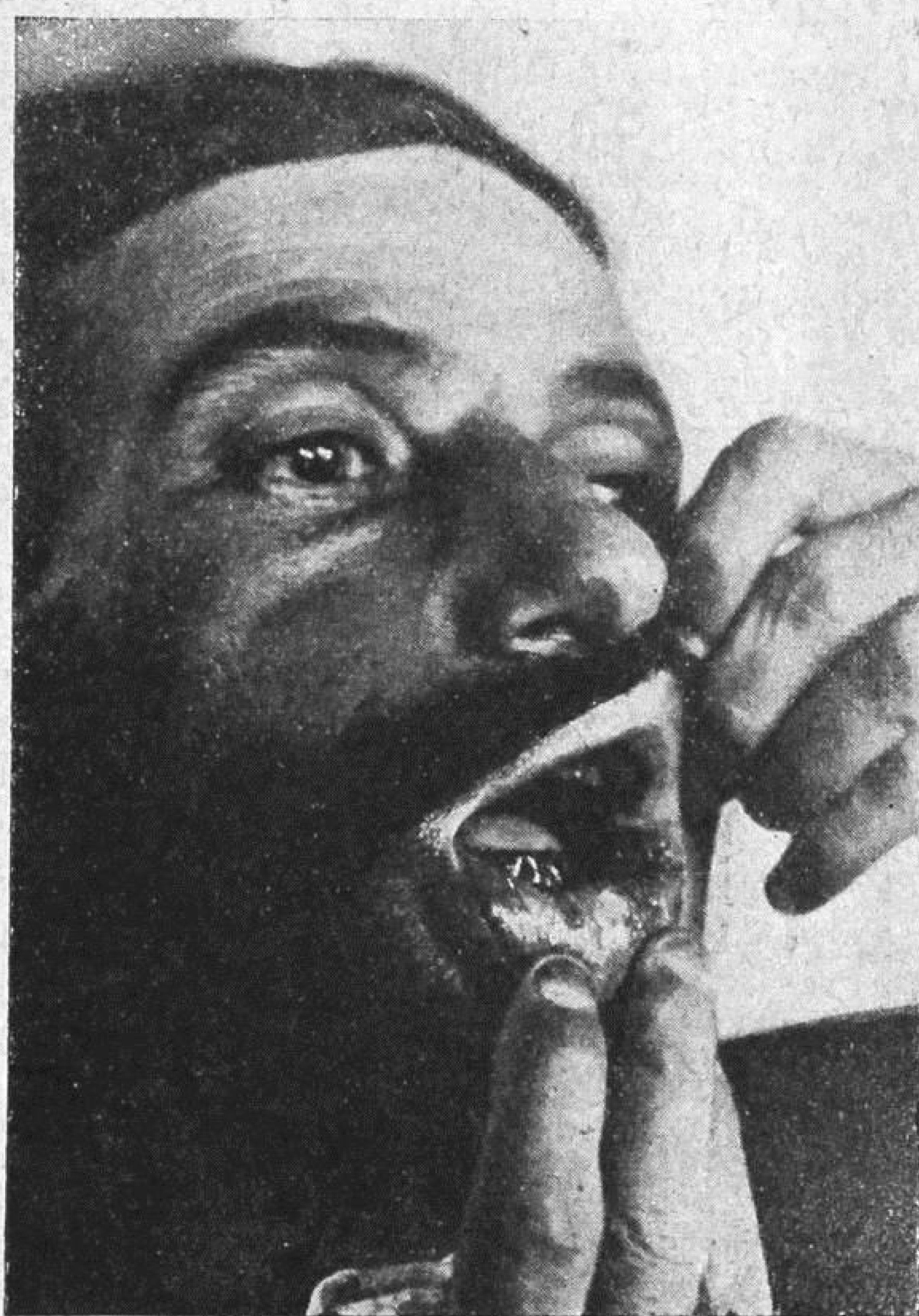


Fig. I.

Gli esami microscopici del materiale patologico non hanno mai rinvenuto presenza di bacilli di Koch nè di spirocheti, notando, per altro, non raramente, quella di vari germi, certamente di natura saprofitica. Così, fu negativa la cutireazione esperimentata in qualche caso con la linfa di Koch.

Invece, fu sempre verificata, in tutti i casi, presenza di alcuni speciali corpi parassitari, il di cui studio accurato dimostrò trattarsi di elementi micotici appartenenti, indubbiamente, a funghi della tribù dei così detti *exoascei*.

Detti corpi talvolta furono rinvenuti con relativa facilità all'esame a fresco del materiale tirato direttamente dalle lesioni, indipendentemente da qualunque reattivo o colorazione, meglio ancora con l'aggiunta d'una tenue soluzione di soda o potassa; ma qualche volta non fu molto facile la loro constatazione. Essi si presentano per lo più con forma rotonda o rotondoite a doppio contorno ricordando, in alcuni casi, l'aspetto di

pseudo coccidi intra o extracellulari. Questo fatto che il Lutz fu primo a constatare (1) fece nascere, allo stesso, il sospetto che si trattasse del germe osservato da Posadas e Wernike nel classico caso registrato in letteratura col nome di pseudospermosi infettante; senonchè io già feci notare (2) che i predetti corpuscoli differiscono da quelli de' citati osservatori argentini, per il fatto che spesso si presentano anche gemmati e non presentano mai la sporulazione endogena in quelli descritta. La loro gemmazione fu da me constatata non solo ne' tessuti istologici di materiale immediatamente fissato, ma anche in materiale esaminato a fresco subito dopo raccolto, sia proveniente dalle vegetazioni cutanee che dalle lesioni della bocca o dal muco bronchiale: in un caso anche in alcune cellule renali esistenti nell'urina emessa da un paziente.

L'anatomia patologica delle lesioni consiste principalmente in tessuto di granulazione, con grande infiltrazione leucocitaria, cellule giganti e microascessi intraepiteliali, entro cui sono contenuti i predetti corpuscoli parassitari.

Occorre, però, notare che questi si trovano, talvolta, in stato di degenerazione calcarea, e allora assumono un aspetto che li rende irriconoscibili o quasi: le cellule che li ospitano, in questo caso, possono affettare una degeneraziane vacuolare.

La coltura di tali parassiti non è sempre di facile riuscita, ma qualche volta si ottenne con abbondanza, ne' terreni di coltura ordinari, specialmente se glucosati o glicerinati.

I germi si sviluppano e si riproducono con forme blastomicetiche unitamente a forme filamentose, miceliane, ricordando un poco il comportamento di saccaromiceti e un altro poco quello degli oidi o degli endomiceti, debbono, quindi, essere classificati nel nuovo genere, così detto *zimonema* creato recentemente da De Beurmann e Gougerot (3) potendo, per altro, appartenere a varie specie o razze.

In uno de' casi il microrganismo cominciò, e mantenne per lungo tempo, il suo sviluppo colturale con forme puramente torulacee, il che mi faceva supporre che appartenesse al genere *saccaromyces*, ma, col tempo, andò sviluppando, anche esso, forme miceliane in grandissimo numero e conservò lo stesso tipo evolutivo poc'anzi accennato. In detto caso i parassiti presentavansi ne' tessuti patologici con forme ovalari, di piccolissime dimensioni, legate in catena di vari elementi.

Le colture sopra riferite sono fornite di notevole potere patogeno verso alcuni animali d'esperimento, però la loro azione non è costante. Alcuni animali inoculati (cavie e conigli) morirono in pochissimi giorni con gravi lesioni ed enorme riproduzione de' germi inoculati; altri sono ancora vivi e sani dopo molti mesi di esperimento. L'incostanza della virulenza, del resto, si osserva anche col virus direttamente tirato dalle vegetazioni degli ammalati. Sono riuscito, tuttavia, con lo stesso, per scarificazione sulle gengive di una cavia, a riprodurre esattamente le vegetazioni caratteristiche dell'uomo, con enorme riproduzione de' corpuscoli parassitari anzidetti.

Quanto alla cura delle lesioni umane, ho esperimentato, ma inutilmente, molti

---

(1) A. Lutz. *Uma mycose pseudo coccidica localizzada na bocca.* Brazil medico 1908.
(2) A. Splendore, l. c.
(3) De Beurmann et Gougerot. *Les exascoses etc.* (Bulletins et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris. Année 26e 1909, n. 26 et 27.

rimedi di uso locale e generale, non escluso il jodo e il mercurio; anche l'applicazione dei raggi X, ripetuta in un caso per lungo tempo, è stata negativa; qualche risultato, però, di grande valore, ho conseguito con l'applicazione del radium, che nella bocca di un infermo ha soppresso, in pochissimo tempo, l'incessante salivazione. Tale risultato ha permesso al paziente di potersi cibare un poco meglio e riacquistare, così, un poco di forza e di energia.

Dei miei ammalati uno che morì dopo circa dieci mesi di malattia, negli ultimi giorni era ridotto, si può dire, veramente ad ossa e pelle, ed aveva anche perduta completamente la voce, in modo tale da doversi servire di segni per potersi far comprendere in qualche cosa; gli altri sono ancora vivi, soffrendo da vari anni.

Avrò l'occasione di ritornare su di essi in lavoro speciale.

Riguardo alla *Leishmaniosi* già si sa che essa è molto frequente in Brasile specialmente nella regione nord-est dello Stato di S. Paulo e nel Matto Grosso (1), ma la forma comune sotto cui si presenta è quella di speciali ulcerazioni situate sulla cute delle parti tenute abitualmente scoperte (faccia, mani, piedi). Sono ulceri poco profonde, di estensione varia fino a quella di un piccolo arancio nelle quali si nota una superficie coperta, ordinariamente, da croste brunastre molto aderenti, le quali, se allontanate, tornano a formarsi di bel nuovo; e sotto di queste trovasi un fondo lardaceo con grosse granulazioni in forma di nodosità di colore rosa pallido, le quali sono, talvolta, elevate fino al di sopra del livello de' margini, che, di solito, sono infiltrati, duri e tagliati a picco. Tali ulcere non sono che raramente pruriginose; ordinariamente non sono moleste, ed emanano un odore sgradevole, *sui generis*, caratteristico.

Ma casi vi ha nei quali l'affezione si presenta, invece, in forma di bottoni pseudo furunculosi, della grandezza appena di un piccolo cece o poco più, sormontati anch'essi, da croste secche, le quali possono essere sollevate in forma di cono fino all'altezza di vari millimetri, e sotto di esse esistono granulazioni di piccola dimensione, poco o punto sporgenti.

Dette efflorescenze sono attraversate da peli e ben lasciano vedere che il processo ebbe la sua origine da un'acne o da una perifollicolite iniziale.

In uno di questi casi da me ultimamente osservati l'ammalato presentava anche lesioni nella mucosa nasale e nella cavità della bocca, dove potetti riscontrare una tonsillite ed una faringite della stessa natura delle lesioni cutanee. Ed ho anche, tuttavia, sotto mia osservazione un altro ammalato della stessa affezione, nel quale si notano lesioni abbastanza gravi unicamente localizzate nella cavità del naso e della bocca.

Al primo vedere le lesioni della bocca di questi ammalati (v. fig. II) viene la idea che possa trattarsi dell'affezione micotica poc'anzi ricordata; ma un esame minuzioso non tarda a rilevarne la differenza. Non si tratta delle vegetazioni papillomatose e delle callosità notate nell'affezione micotica, ma sono piccoli noduli poco sollevati che, nel primo periodo del loro sviluppo, presentano un aspetto pseudo vescicolare, sparsi sul palato duro o molle, e che possono raggiungere l'istmo

(1) Ne ho verificato un caso anche in ammalato proveniente dallo Stato di Spirito Santo.

del faringe e del laringe. In una fase più avanzata perdono il loro epitelio e possono confluire e constituire delle masse più o meno granulose, a modo di placche fungose, poco sporgenti, sulla superficie della mucosa normale, e variamente divise da solchi. Notasi su tali vegetazioni, a principio della loro comparsa, un'essudazione biancastra caratteristica, semitrasparente, la quale più tardi, accumulandosi, può tornarsi lievemente giallastra e cremosa. Esse non arrecano nè dolore nè altro incomodo al paziente, salvo una sensazione di corpo estraneo, quando localizzate sul palato; ma sul faringe e sul laringe producono talvolta un senso di difficoltà nell'inghiottire ed un certo abbassamento della voce.

Nella cavità del naso, a principio dell'infezione, le lesioni si riducono ad una infiltrazione nodulare della mucosa, più o meno generalizzata, ma quando l'affezione

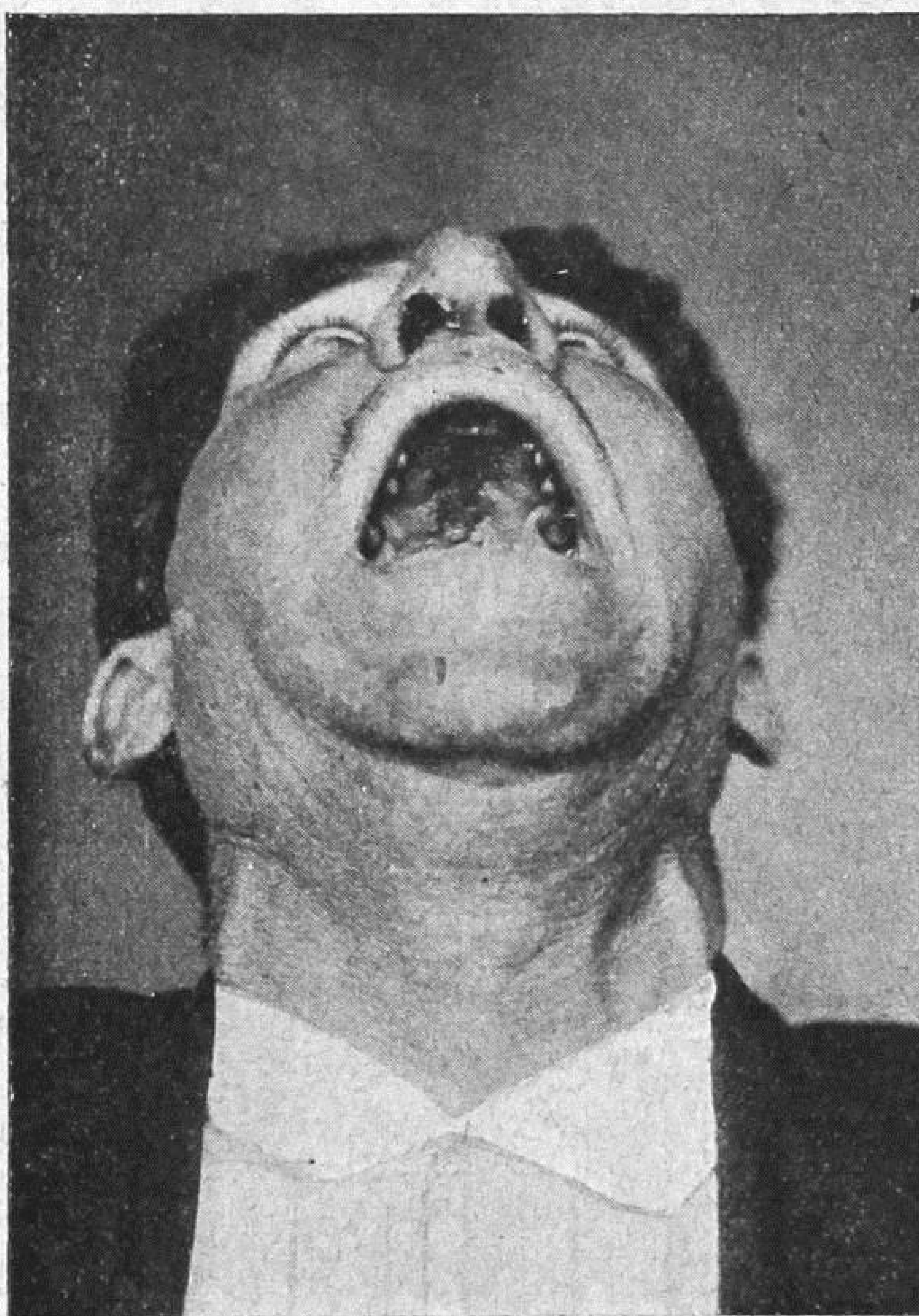


Fig. II.

dura da molto tempo si può riscontrare fin anche completa perforazione della cartilagine del setto e atrofia de' cornetti.

La malattia può avere la durata di vari anni e determinare notevole cachessia nel paziente riducendolo talvolta ad uno stato di gravissima prostrazione. Non ho ancora avuta l'occasione di constatare casi seguiti da morte.

Quanto alle cure mediche, può ripetersi che anche quest'affezione è abbastanza ribelle ai comuni rimedi, così com'è insensibile ai preparati di jodo e di mercurio in qualunque forma somministrati; ho conseguito, però, in essa, splendidi risultati coll'applicazione del radium nelle lesioni cutanee, le quali, anche quando notevoli, sono scomparse in pochi giorni. Ancora non posso dire la stessa cosa per le lesioni delle cavità mucose; gli ammalati per altro, sono tuttavia sotto cura ed osservazione ed avrò occasione di ritornare su di essi, a tempo opportuno.

Rispetto all'anatomia patologica e alla microbiologia le mie osservazioni non differiscono gran fatto da quelle già conosciute pel così detto bottone d'Aleppo: tanto nelle lesioni cutanee, quanto in quelle delle cavità mucose sopra descritte, appena, si osserva una infiltrazione leucocitaria diffusa specialmente nello strato di Malpighi, e non si osserva che moltissimo di rado, non in tutti i casi, presenza di cellule giganti; ma s'incontra sempre enorme quantità di corpuscoli parassitari con sede tanto intra che infracellulare. I parassiti sono ordinariamente ovoidi con 4-5 μ di diametro di lunghezza, forniti di due masse cromatiche e sono molto rassomiglianti a quelli descritti da Wright e da altri nel bottone d'oriente; ma colorati col metodo di Giemsa, essi presentano un protoplasma che ritiene il colore azzurro un poco più intensamente di quello ch'è stato notato dai predetti osservatori. Tali parassiti s'incontrano con relativa facilità anche nell'essudazione caratteristica delle vegetazioni delle cavità mucose e in alcuni preparati dell'essudato tonsillare ho trovato forme fusate in via di divisione longitudinale, rassomiglianti a quelle di alcune fasi colturali dei corpuscoli di Leishmania.

Se siano parassiti completamente identici o alquanto differenti da quelli fino ad ora descritti, solo potranno decidere studi ulteriori. Intanto, ho già ottenuto numerose colture dalle lesioni di un caso, con materiale proveniente sia da bottoni cutanei sia dalla mucosa nasale, ed ho alcune scimie (*mico estrella*) che presentano lesioni sospette, comparse, sulle arcate ciliari, dopo circa un mese dall'inoculazione fatta con materiale umano dello stesso caso.

Se alcun'altra entità nosologica esista in Brasile che abbia caratteri framboesici e sia di natura differente da quella delle affezioni alle quali mi sono riferito, non risulta fino ad ora dalle mie osservazioni; resta, in tutti i casi, assodato e fuori di dubbio che le framboesie brasiliane comprendono non solo la *Búba* (nel senso di *pian*) ma anche un tipo speciale di *Blastomicosi* e un altro di *Leishmaniosi* e questi due possono presentare la localizzazione delle loro lesioni non solo sulla cute ma anche dentro le cavità mucose.

S. Paulo, 1° dicembre 1910.

III.

ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA
diretto dal prof. D. BIONDI

Su talune cisti congenite del collo di origine branchiale e parabranchiale

Studio patogenetico e clinico

per il dott. prof. ORESTE CIGNOZZI, assistente e docente
in patologia speciale chirurgica.

Lo studio delle cisti branchiali sta in stretto rapporto con quello di altre produzioni ugualmente congenite, le quali poi tutte ripetono la loro origine da anomalie di sviluppo embriologiche in connessione con gli archi branchiali, la cui struttura istologica ci fornisce i dati per un'esatta interpretazione patogenetica.

In un mio precedente lavoro sulle cisti di origine tireoglossa del pavimento boccale ho accennato alla patogenesi e sintomatologia delle varie cisti del cavo orale e là ho fugacemente discusso quale ne è la loro origine e quali rapporti piglino con lo sviluppo dei varii organi del collo e del pavimento orale, quale è la tiroide mediana e la lingua. Oggi nell'illustrare due casi di cisti brianchiale della regione laterale del collo occorsomi di operare in questi ultimi mesi, prendo l'occasione di delucidare la genesi di queste cisti, di descrivere le alterazioni alle quali vanno incontro e le loro più frequenti complicazioni, richiamando l'attenzione sulla loro sintomatologia, talora oscura, sul loro diagnostico e sul trattamento più appropriato di queste produzioni.

Dirò prima di tutto che esiste un nesso ben chiaro ed indiscutibile fra lo sviluppo degli archi branchiali e le fistole congenite del collo, specie le laterali, le cosidette cisti branchiali e le dermoidi, sia in riguardo alla loro struttura istologica, sia anche per la topografiia loro e le connessioni che assumono coi vari organi del collo, nonchè per la loro evoluzione, i quali dati tutti messi in rapporto con lo studio e lo sviluppo embriologico delle varie parti del collo ci vengono ad illustrare la genesi di queste varie produzioni, le quali ripetono un'origine unica embrionaria a carico delle diverse parti delle docciature branchiali.

Prima di entrare a parlare dei vari concetti patogenetici e clinici sulle cisti congenite del collo, credo utile riferire brevemente le due mie osservazioni che ho studiato clinicamente ed anatomopatologicamente.

Osservazione I. — S... G..., di anni 17, da Castiglion del Lago (Perugia), contadino, entra in ospedale per un'affezione del collo e della regione parotidea sinistra. I dati di maggior importanza ricavati dall'anamnesi sono quelli attinenti al lungo decorso della lesione.

Egli asserisce che fin da dieci anni addietro, cioè all'età di sette anni ebbe ad accorgersi di una tumefazione alla regione laterale sinistra del collo in vicinanza della sottomascellare, la quale, piccola come una nocciola è andata lentamente crescendo ed estendendosi verso l'alto in direzione dell'angolo mandibolare e che da tre anni si è estrinsecata ancora di più verso la regione parotidea, in modo da raggiungere le dimensioni attuali. Egli afferma che detta tumefazione è stata sempre indolente, non gli ha dato mai alcun disturbo e solo da pochi anni ha determinato una certa deformità a carico della regione parotidea sinistra.

Egli mi assicura che la consistenza è stata sempre la stessa; cioè elastico-fluttuante, e che mai la massa è diminuita di volume: essa non gli ha mai prodotto febbre. Non ha notato attacchi dolorosi accessionali, nè scialorrea.

Unico fenomeno, a cui accenna, è quello di un intermittente tic a carico dai muscoli delle palpebre e della guancia sinistra.

Obbiettivamente si constata una tumefazione della forma e volume di un uovo di gallina, alquanto allungata nel senso obbliquo, che partendo da due dita trasverse sopra l'angolo mandibolare sinistro si spinge in basso fino alla regione sottomascellare omonima. Detta tumefazione deforma alquanto la faccia per l'asimmetria, che provoca. Alla palpazione si nota come la superficie è liscia, la consistenza molle, elastica, fluttuante, la pelle che la ricopre è sollevabile in pliche e scorrevole sui piani sottostanti. Essa tumefazione non gode di alcuna spostabilità in alcun senso: nessuna mobilità esiste coi movimenti di deglutizione.

Per il lungo decorso della lesione, per la mancanza di qualunque fenomeno infiammatorio, pei dati forniti dall'esame locale, cioè per la topografia della tumefazione ma più ancora per la consistenza elastica nettamente fluttuante si fa diagnosi di cisti preparotidea, per cui passo, dietro consenso del malato e dei parenti, all'atto operativo sotto cloronarcosi. Eseguito un taglio obbliquo che va dal polo superiore del tumore fin presso alla loggia sottomascellare cerco in via ottusa di enucleare la cisti, ma si produce per la sottigliezza delle pareti una lacerazione attraverso alla quale essa si svuota di una sostanza semolosa, simile a purèe di patate, a cui sono commisti dei peli. Svuotata allora del tutto la sacca cistica, v'introduco l'indice sinistro e sulla sua guida eseguo la dissociazione dai tessuti vicini, cominciando dal polo superiore, che si isola con una certa facilità, però durante queste manovre si hanno spasmi accentuati della metà sinistra della faccia, ciò che mi avverte, che viene stimolato il facciale nella dissociazione per aderenze alla parotide, aderenze però alquanto lasse, come ho detto, riuscendomi bene l'enucleazione della parte alta della cisti. Verso la regione mastoidea la cisti ha più salde aderenze ed è necessario qualche colpo di forbice per dissociarla, qui un peduncolo sottile si dirige in dietro ed in dentro verso l'apofisi stiloide, però si può con circospezione e prudenza isolarlo del tutto, senza produrre alcun accidente. Si passa quindi sempre in via ottusa a dissociare il polo inferiore, che si prolunga in basso verso la regione sottomascellare: qui l'isolamento è un po' più facile e così si riesce ad enucleare in modo completo la cisti.

Eseguita l'emostasi e disinfettata la ferita con tintura di jodio si passa alla sutura cutanea in seta a punti staccati, lasciando alla parte centrale del

taglio un sottile drenaggino capillare, che rinnovo dopo 24 ore. Il decorso è dei più regolari e dopo 9 giorni tolgo i punti, ottenendo una prima intenzione.

Dopo 12 giorni egli lascia l'ospedale completamente guarito.

Come si disse, il contenuto della cisti è rappresentato da una sostanza densa, bianco-gialliccia, ad aspetto semoloso, di odore caratteristico, in mezzo alla quale si notano dei fini peli inclusi in discreta quantità. La sacca cistica enucleata per intero presenta sulla sua superficie interna una levigatezza e regolarità, accoppiata a speciale lucentezza. In taluni punti la parete è più spessa, in tali altri molto sottile, quasi trasparente.

All'esame istologico si nota, come gli strati esterni sono dati da un connettivo fibroso con presenza di elementi elastici e di vasi sanguigni in discreto numero; la parete interna invece è tappezzata da un epitelio pluristratificato le cui cellule basali hanno tutti i caratteri del malpighiano, mentre quelle situate verso la parte centrale presentano fenomeni di cheratinizzazione e molte di necrobiosi. In molti punti l'epitelio s'infossa dentro la parete connettivale e forma come delle clave, che hanno tutto l'aspetto di ghiandole sebacee e pilifere.

Per tutti questi caratteri clinici, anatomici ed istologici si fa diagnosi di cisti dermoide.

Osservazione II. — E... S..., di anni 22, di Monteriggioni, attendente a casa. L'anamnesi di questa inferma si compendia in ben poche notizie.

Essa solo sa dirci che fino ad un anno addietro non ha avuto a notare alcun disturbo, solo a tale epoca si accorse che alla regione laterale sinistra del collo era insorta una piccola tumefazione, che in poche settimane raggiunse il volume di una noce; ma con cura adatta potè scomparire del tutto. Però da due mesi a questa parte sulla stessa località è ricomparsa la medesima tumefazione con gli stessi caratteri, però ha assunto un volume molto maggiore e da un mese ha determinato un po' di dolore e talora anche febbre. Non ha sofferto di lesioni suppurative, nè alla faccia, nè alla bocca, nè al faringe.

All'esame generale si nota che la donna ha una nutrizione un po' deficiente, con scarso pannicolo adiposo, muscoli un po' denutriti, sistema scheletrico ben conformato, colorito un pò pallido. Il sistema ghiandolare linfatico è integro, tranne alla metà laterale sinistra del collo. Temperatura alla mattina 36°.3 alla sera di 38°.2. Nulla a carico degli organi respiratorii e circolatorii. Alla testa non presenta particolarità degne di rilievo. Alla bocca si constatano che i denti sono tutti in sito e sani; l'ugola, le tonsille, la faringe sono normali. Al collo si vede all'ispezione una tumefazione che occupa la parte laterale sinistra sulla regione alta carotidea, del volume e della forma di un uovo di piccione: la pelle che la riveste ha aspetto e colorito normale. Alla palpazione si constata che detta tumefazione rotondeggiante, della forma e volume sopradescritto, ha superficie liscia, consistenza nettamente fluttuante, collocata dietro lo sterno-cleido-mastoideo, non presenta mobilità alcuna. Invitando l'inferma a piegare fortemente il collo dal lato malato si constata che la tumefaziane è retromuscolare

Il decorso dell'affezione, che data da un anno con fatti manifesti di remissione, i fenomeni flogistici presentati da qualche mese a questa parte con ipertermie e dolori locali, la sede della lesione, la fluttazione ci facevano ammettere una comune linfoadenite, probabilmente specifica, in via di rammollimento ed infatti in base a questa diagnosi eseguo l'intervento per lo svuotamento di detta regione.

Praticato un taglio lungo il margine anteriore dello sterno-cleido-mastoideo e spostati in fuori i fasci muscolari arrivo facilmente sulla tumefazione, che

presenta delle aderenze con la fascia aponevrotrica, che riesco in via ottusa a vincere e così delicatamente pervengo al polo superiore, che isolo, per cui mi riesce più facile eseguire l'enucleazione in basso presso al fascio nerveovascolare. Durante tutte queste manovre la capsula resiste bene e non si produce alcuna lacerazione. Al polo inferiore fa seguito un peduncolo, a cui è accollata una piccola produzione di aspetto ghiandolare del volume e forma di un fagiolo, che viene escissa. Il peduncolo viene seguìto fino all'osso joide dove si reseca con un colpo di forbici. Proceduto all'emostasi accurata, eseguo la sutura cutanea in seta senza lasciare drenaggio. Decorso post-operativo dei più regolari, dopo 9 giorni tolgo i punti ed ottengo una perfetta guarigione per prima: dopo 12 giorni l'inferma lascia la clinica completamente guarita.

Durante l'atto operativo mi sono subito accorto dell'errore diagnostico, in cui era di necessità caduto, e sia per la manifesta e totale fluttuazione della tumefazione, come per le aderenze che si lasciavano facilmente dissolvere, ma più ancora per la resistenza della capsula e per il lungo peduncolo di cui era provvista, ero già indotto a ritenere che non avevo da fare con una comune forma specifica linfoadenitica, ma piuttosto con una produzione cistica del collo con aderenze peduncolari all'osso joide. Un altro fatto aveva attirato la mia attenzione nell'isolamento della massa, che, cioè, al suo polo inferiore, dove cominciava a formarsi il peduncolo, era accollato un corpiciattolo a forma e volume di un fagiolo con tutti i caratteri fisici di una produzione ghiandolare.

Incisa la cisti, che aveva il volume di un uovo di piccione, venne fuori del liquido non molto denso; puriforme, di odore un po' nauseante, a colorito bianco-gialliccio, con qualche poco di sostanza più densa, semolosa. Non fu possibile notare tracce di peli. La cisti presenta delle pareti un po' ispessite di circa tre millimetri, la superficie interna è lucente, liscia e levigata, di colorito grigiastro, molto resistente. Sottoposi all'esame istologico tanto pezzetti interessanti la parete cistica, come altri comprendenti il peduncolo; ed altri ancora appartenenti a quel corpicciolo di dubbia diagnosi anatomica, che poteva sembrare una paratiroide o una tiroide accessoria.

Dirò subito che l'esame microscopico mi dimostrò essere quest'organo, aderente al peduncolo della cisti, una ghiandola linfatica iperplastica con fenomeni di proliferazione parenchimale e lesioni diffuse di iperemia e congestione vasale, sintomi questi manifesti di un processo infiammatorio, che stanno in nesso diretto con le alterazioni, che ho riscontrate a carico delle pareti cistiche. Infatti istologicamente la parete della cisti fa notare un'abbondante infiltrazione parvicellulare degli involucri esterni, dove in mezzo a fibre elastiche e connettivali si trovano accumuli abbondanti di linfociti; qui i vasi venosi ed arteriosi, nonchè i capillari sono molto dilatati e ripieni di emazie. In taluni punti esistono fenomeni di diapedesi ed in altri vere rotture vasali con spandimenti sanguigni pregressi. In molte zone è dato di constatare

delle aree di vero tessuto linfatico con la tipica formazione del follicolo. Dalla tunica esterna, dove in taluni punti notansi anche delle fibrocellule muscolari dissociate e talune anche atrofiche e degenerate, si passa insensibilmente alla tunica interna formata da rari strati epiteliali, che poggiano sopra una membrana basale indistinta, anch'essa in preda a fenomeni flogistici ed invasa perciò da numerose zolle d'infiltrazione parvicellulare e cumuli di tessuto linfatico che rassomigliano al follicolo. Sulla faccia interna della cisti l'epitelio non è uniformemente distribuito e si scorge appunto ad un piccolo ingrandimento come in taluni punti presenta una certa estensione, in altri invece è molto limitata ed in altri ancora manca del tutto. In genere si ha da fare con un epitelio pluristratificato, le cui cellule basali hanno una forma cubica, però a mano a mano che ci si avanza verso il centro della cavità, esso assume carattere più nettamente schiacciato ed in taluni punti diventa quasi pavimentato. In molte sezioni non è raro ottenere delle introflessioni epiteliali e si ha allora come la formazione di ghiandole mucose. Nei punti in cui si ha mancanza di epitelio più accentuati sono gli accumuli linfocitarii. In base a questo reperto istologico si fa diagnosi di cisti mucoide branchiale suppurata del collo. Vedremo più sotto come questa sindrome data dalle lesioni flogistiche m'indusse in errore e mi mascherò completamente la fisionomia, spesso oscura, di queste produzioni cistiche della regione laterale del collo.

Lo studio di taluni dati embriologici è indispensabile per farci comprendere chiaramente i rapporti patogenetici e clinici, che legano fra loro alcune produzioni congenite del collo, le quali benchè differenti fra loro per dati anatomici e clinici pure ripetono un'origine comune; e queste sono appunto le fistole congenite, le cisti branchiali e le dermoidi e le cisti parabranchiali.

Il collo si forma a spese di talune produzioni, dette archi branchiali. Nell'uomo gli archi branchiali sono quattro paia; il primo o anteriore ha ricevuto il nome di arco mascellare o arco facciale, esso assieme allo sviluppo del bottone frontonasale va a formare la faccia; mentre il collo propriamente detto, si forma a carico del secondo, terzo e quarto arco branchiale.

Gli archi branchiali adunque sono prodotti da differenziazioni delle pareti del collo, il quale è da prima brevissimo e comprende una cavità, detta faringea, ed una parete. Questa, assai sottile sulle faccie anteriore e laterali, può essere considerata in origine come formata dall'addossamento dell'endoderma faringeo all'endoderma del capo; non essendo i due foglietti separati fra di loro altro che da una insignificante quantità di mesoderma, che alcuni anche escludono. Fino alla quarta settimana la parete del collo è liscia e regolare, dopo di che all'esterno sulla faccia ectodermica, quanto all'interno sulla faccia endodermica, dopo quest'epoca, sui lati del collo il mesoderma s'ispessisce grandemente in alcuni punti sollevando all'infuori l'ectoderma e spingendo all'indentro l'endoderma, mentre i due foglietti rimangono ancora

addossati l'uno all'altro al disopra ed al disotto, in cui avvenne l'ispessimento mesodermico. Questi ispessimenti pigliano origine sui lati del collo, secondo linee trasversali regolarmente spaziate e parallele, disposte dall'avanti all'indietro, dall'estremità cefalica alla caudale. Queste insenature endodermiche, dette appunto solchi branchiali interni, o anche tasche faringee, secondo l'opinione di molti embriologi, si approfondano fino a mettersi in rapporto con dei solchi meno marcati corrispondenti, che si formano contemporaneamente a carico dell'ectoderma e che perciò sono detti solchi branchiali esterni. In tal maniera si formano ai lati del collo delle produzioni speciali come una serie di orletti sporgenti, separati fra loro da solchi, i quali costituiscono appunto gli archi branchiali e viscerali. Nelle sezioni frontali gli archi appaiono come cerchi pieni, tra i quali si distinguono delle piccole lamine formate da una membrana risultante dall'addossamento dell'endoderma all'ectoderma e che chiamasi membrana otturatrice, perchè essa colma il solco situato fra due archi consecutivi. Da una parte e dall'altra della membrana di chiusura corrispondono due fossette: in fuori quella che corrisponde al solco branchiale esterno, fossetta ectodermica, ed in dentro quella endodermica, che abbiamo visto più sopra chiamarsi anche tasca faringea branchiale interna. L'arco branchiale verrebbe così ad essere costituito da una massa di mesoderma avvolto da un epitelio ectodermico dal lato esterno e da un epitelio endodermico dal lato interno. Le masse mesodermiche esistenti in ciascun arco possono essere considerate come dei segmenti distinti dal foglietto medio, più o meno paragonabili alla protovertebra, ed alle quali venne dato il nome di branchiomeri. Secondo alcuni autori la membrana di chiusura od otturatrice si riassorbe temporaneamente ed il solco branchiale che essa copriva viene sostituito da una fessura branchiale, che conduce all'esterno nella cavità della faringe: e questi embriologi parlano di vere e proprie fessure branchiali ad un dato periodo dello sviluppo, per lo meno a carico di qualcheduno dei solchi. Secondo altri autori la lamina di chiusura non si apre mai, cosicchè nell'embrione umano non si avrebbe una vera fessura branchiale.

Se si pensa quanto fugaci siano spesso i fenomeni di scissura e di moltiplicazione di organi rudimentali nella prima epoca della vita, possiamo renderci conto del perchè taluni osservatori abbiano constatato la presenza di fessure branchiali ed altri no. Può darsi quindi che osservazioni ugualmente serie ed attendibili, eseguite diligentemente dai varî embriologi su pezzi che apparentemente si corrispondevano, ma che poi presentavano minime differenze di tempo nello sviluppo, abbiano condotto a conclusioni così disparate. Può benissimo ammettersi che il periodo, in cui negli embrioni si hanno queste fessure branchiali, per cui si ha comunicazione dall'esterno con la cavità faringea, sia di così breve durata, che a molti studiosi sia sfuggito di poterlo osservare. Ad esempio Livini, a proposito delle ricerche sulla doccia ipo-

branchiale di certi vertebrati, ha potuto dimostrare che taluni fenomeni non hanno altra durata che di poche ore. Tuttavia la quistione dell'esistenza o no di fessure branchiali non pregiudica molto la spiegazione patogenetica che daremo sulle produzioni patologiche che si originano a carico del secondo arco branchiale.

Rivolgiamo ora la nostra attenzione agli archi branchiali, che concorrono alla formazione del collo, cioè il secondo, il terzo ed il quarto.

Essi decorrono da prima paralleli gli uni dietro gli altri, più tardi il rapporto varia, poichè le due prime paia si sviluppano più rapidamente delle altre. Il primo paio di archi branchiali, come si disse, si riunisce ventralmente e forma la mandibola. Dal secondo però si sviluppano l'apofisi stiloide, il legamento omonimo e il piccolo corno dell'ioide. Per il terzo paio si nota un processo di formazione cartilaginea sulla sua porzione anteriore, che dà luogo al gran corno dell'osso ioide. In seguito il grande ed il piccolo corno si applicano medialmente ad un pezzo di cartilagine detta copula, che forma così il corpo dell'osso ioide. Il primo arco del lato destro si riunisce sulla linea mediana a quello del lato sinistro, lo stesso avviene pel secondo arco, detto anche arco ioideo; gli altri due però, cioè il terzo ed il quarto, che non hanno denominazione speciale, non si estendono mai tanto in avanti, lasciando fra di loro sulla linea mediana uno spazio detto da His mesobranchiale, nel quale la parete è rimasta liscia ed ha conservato la sua struttura primitiva. Gli archi branchiali adunque situati da prima nell'embrione umano gli uni al di sopra degli altri, quasi su di una medesima linea, in seguito al maggiore sviluppo preso dal primo e dal secondo arco vengono a collocarsi in maniera da ricoprirsi parzialmente, come si esprime His, ricordando la disposizione dei tubi di un telescopio. Il secondo arco ioideo, che oltrepassa di molto i susseguenti terzo e quarto, determina una depressione alla quale si dà il nome di seno precervicale di His, o *sinus cervicalis* di Rabl. Il fondo e la parete anteriore di questo seno, sono costituiti dal terzo e quarto arco branchiale, che non sono più visibili all'esterno. L'ingresso del seno è limitato in avanti dal secondo arco branchiale, cioè da quello ioideo, dal cui bordo inferiore si parte ben presto un prolungamento, chiamato da Rabl e Rathke, processo opercolare e che abbassandosi al davanti del seno precervicale raggiunge col tempo la parete toracica dell'embrione e si salda con essa in modo da trasformare il seno in una cavità completamente chiusa e non comunicante coll'esterno. Ma fino a quando il saldamento del processo opercolare con la parete toracica non si è completato su tutta la sua estensione, ciò che avviene fra il principio e la fine della quinta settimana, il seno percervicale rimarrà in qualche punto, per mezzo di un'apertura più o meno ampia, in comunicazione temporanea coll'esterno.

Se patologicamente questa apertura persiste fin dopo la nascita avremo

la spiegazione della genesi di talune fistole congenite incomplete esterne. Chiuso il seno precervicale i solchi branchiali esterni spariscono senza lasciare alcuna traccia, specie il terzo ed il quarto. Il primo solco e la prima tasca branchiale si trasformano rispettivamente nel condotto uditivo esterno e nella tromba d'Eustachio. I solchi esterni secondo, terzo e quarto sono senza importanza, poichè sparendo il seno cervicale spariscono anch'essi. Della seconda tasca faringea si conservano lo sbocco interno nel seno tonsillare e la fossa di Rosenmüller, il prolungamento di essa fa capo ad un dotto rotondo che normalmente è transitorio e che conduce sul secondo solco esterno, sulla parete anteriore del seno cervicale, chiamato da Rabl, dotto branchiale. L'epitelio della terza tasca fornisce i germi della ghiandola timo, mentre la quarta tasca, dalla quale si formeranno i lobi laterali della ghiandola tiroide, resta molto profondamente, è divisa dal solco esterno mediante tessuto mesodermico e quindi non ha rapporto alcuno col seno precervicale.

Secondo gli studi di Kostanecki e Mielecki, i quali non ammettono l'esistenza delle fessure branchiali, è dimostrato che i cambiamenti più importanti e che dànno luogo alle varie produzioni congenite d'indole patologica sono quelli che si verificano a carico della seconda tasca faringea e dei corrispondenti archi e solchi branchiali. Da questa tasca si originerebbe ben presto un canale rotondeggiante, come si disse più sopra, il quale si dirige verso il solco ectodermico corrispondente. Questo canale nell'ulteriore sviluppo del collo, dirigendosi sempre più dall'interno verso l'esterno, entrerebbe in relazione di vicinanza colla parete intimo del seno precervicale; questo appunto è il dotto branchiale di Rabl, detto anche canale della seconda tasca faringea. Esso, venendo in più intimo contatto col seno precervicale di quello che non facciano la terza e la quarta tasca faringea, potrebbe in speciali ed abnormi condizioni finire con l'aprirsi nel seno precervicale, stabilendo così una comunicazione fra questo ed il faringe. Ammettendo questa ipotesi, che oggi è abbracciata dalla maggioranza dei patologi, sarebbe spiegata benissimo ed in modo verosimile la formazione delle fistole branchiali laterali complete anche senza invocare necessariamente l'esistenza delle fessure branchiali, sulla cui comparsa alcuni embriologi non sono d'accordo, come ho sopra riferito.

Ma sia che queste fessure preesistano almeno in un certo periodo ed a carico di taluni solchi branchiali, o che invece una perforazione della membrana otturatrice, in corrispondenza del dotto di Rabl, faccia comunicare secondariamente la cavità faringea col seno precervicale, rimane assodato un fatto importante nella patologia del collo: che, cioè, la porzione interna delle fistole complete sottojoidee laterali deve trarre origine certamente dalla seconda tasca branchiale interna o faringea. Se si pone mente alla topografia, secondo la quale si aprono nell'interno del faringe le fistole congenite laterali

e si studiano il decorso ed i rapporti del tramite di queste speciali produzioni, si vede come noi possiamo renderci esatto conto dei dati embriologici suesposti e chiarire in base a questi studii la patogenesi di queste fistole laterali.

I sopradetti dati, forniti dagli studii di His, Kölliker, Herthwg, Born, Kostanecki e Mielecki sono confermati dai fatti clinici; le fistole laterali complete sboccano sempre nel campo della tonsilla in corrispondenza del pilastro posteriore del palato. Infatti abbiamo visto come la fossetta di Rosenmüller ed il seno tonsillare stiano a rappresentare i vestigi della seconda tasca faringea.

Prendendo in esame i dati anatomici attinenti al decorso del tramite fistoloso e tenendo conto degli organi, che derivano dai singoli archi branchiali e più specialmente dei vasi e dei nervi, si scorge subito la genesi di queste produzioni. Infatti il tramite nel tratto superiore passa dietro al facciale ed al davanti del glosso faringeo, fra la carotide interna e l'esterna, e cioè fra i vasi ed i nervi dipendenti dal secondo arco branchiale in alto ed in avanti e quelli del terzo in basso ed indietro, mentre il loro sbocco interno fa capo alla fossa tonsillare di pertinenza, come abbiamo visto, della seconda tasca faringea.

Per tutte queste considerazioni intorno alla formazione del seno precervicale ed al modo con cui esso per mezzo del canale di Rabl può entrare in comunicazione col faringe, come pure pei dati anatomo-topografici dell'apertura interna delle fistole laterali congenite ed al loro decorso in mezzo ad organi derivati dal secondo e dal terzo arco branchiale, possiamo sicuramente ammettere oggigiorno che le fistole cervicali congenite complete laterali sottojoidee deriverebbero nel loro tratto esterno da un arresto parziale della chiusura del seno precervicale; mentre la loro parte interna si deve considerare come dipendente dalla seconda tasca faringea, e questi concetti sono bene sostenibili sia che si voglia ammettere la preesistenza di una fessura branchiale, sia che si ritenga che la comunicazione con la seconda tasca branchiale sia data dal condotto di Rabl. La variabile sede dell'apertura esterna delle fistole cervicali non è contro questa ipotesi, poichè essa si trova sempre dentro certi limiti determinati, cioè sempre nella regione del collo compresa fra i due muscoli sterno-mastoidei. Il lavoro del Lenzi, che illustra otto osservazioni di fistole congenite cervicali, rappresenta oggi uno dei migliori del genere, e le sue conclusioni vengono appunto a confermare le idee sopra esposte: mentre per le fistole mediane è da ricercarne l'origine in anomalie di sviluppo del tratto tireoglosso. Nel mio precedente lavoro sulle cisti di origine tireoglossa ho diffusamente parlato dello sviluppo della tiroide mediana e della lingua ed ho dimostrato l'importanza patogenetica del tratto tireoglosso nella produzione di queste speciali cisti e delle fistole mediane,

le quali provengono anch'esse dal secondo arco branchiale al pari delle laterali, essendo l'abbozzo mediano della tiroide una dipendenza di quest'arco, mentre le tiroidi laterali sono evaginazioni dell'epitelio della quarta tasca branchiale, da cui si distaccano tosto e mettendosi in relazione con l'abbozzo mediano formano i lobi laterali del corpo tiroide.

Però è da riconoscere che tanto le cisti che le fistole mediane, che sono di origine tireoglossa, benchè siano da considerarsi come produzioni del secondo arco branchiale, pure si discostano da quelle laterali sia per la genesi un po' diversa, essendo il tratto tireoglosso un'appendice dell'arco branchiale, sia per la loro fisionomia anatomo-patologica, mentre le cisti e le fistole laterali alla comune origine più circoscritta accoppiano particolarità di struttura, secondo le quali ci è facile riconoscere un'entità morbosa dello stesso gruppo e molto simili fra loro.

Dimostrata l'importanza dei dati embriologici e dello sviluppo dei varii archi branchiali, nonchè la genesi delle fistole laterali congenite del collo, vediamo di potere meglio illustrare la patogenesi di altre produzioni simili, quali sono le cisti congenite della regione laterale del collo, che hanno connessione patogenetica con lo sviluppo dei varii tratti del secondo arco branchiale.

Nel discutere la genesi, l'anatomia patologica e la sintomatologia delle cisti dermoidi del pavimento orale, nel mio precedente lavoro asserivo che talune di queste dermoidi vengono riferite a strozzamenti ectodermici avvenuti nel periodo dello sviluppo embrionale, forse nel territorio del campo mesobranchiale, e forse anche a carico della prima docciatura branchiale esterna. Secondo Rosenberg tali disturbi embriologici delle varie coppie degli archi branchiali nel campo mesobranchiale comparirebbero in un'epoca nella quale già si sarebbero formati gli archi.

Nella porzione centrale di detto campo, là dove fa rilievo il germe del corpo linguale ed il primo paio di archi si riunisce al disopra ed il secondo al disotto di detto germe, dei processi anomali di fusione possono far sì che un frammento di ectoderma venga a trovarsi al davanti del tubercolo linguale per trasformarsi poi in una cisti dermoide. Questo germe può essere completamente sviluppato all'epoca della nascita ed allora il tumore sarà veramente congenito e preesistente, ovvero si svilupperà molto più tardi, ad esempio, all'epoca della pubertà o nella virilità per una causa occasionale qualunque. Ugualmente Calot, che accetta la teoria di Kölliker, della derivazione di tutta la bocca dell'invaginamento ectodermico, pensa che un piccolo frammento di ectoderma possa insinuarsi fra tessuti costituenti il piano della bocca e dare così origine al germe di una futura cisti dermoide.

In quanto alle cisti del collo però dobbiamo rivolgere la nostra attenzione allo sviluppo degli archi branchiali. Il rapporto che intercede fra l'evo-

luzione degli archi e solchi branchiali. fra le fistole, le cisti, così dette branchiali, e le cisti dermoidi, è dimostrato dall'esame delle loro particolarità anatomiche e istologiche.

In quanto alla genesi delle fistole laterali ne ho già parlato ampiamente più sopra; qui solo mi voglio occupare dello sviluppo e dei rapporti che talune cisti pigliano con le differenti parti dell'arco branchiale. Al pari delle fistole, molte delle cisti del collo, specie le laterali, si sviluppano a carico della seconda arcata branchiale: e la dimostrazione di questo fatto oltre che essere riposta nei varii dati embriologici già esposti, lo è anche sui rapporti che tali cisti pigliano con organi, la cui genesi è legata al secondo arco branchiale.

Nel riferire le due mie osservazioni, abbiamo veduto che la prima aveva connessioni con l'apofisi stiloide; e la seconda con l'osso joide; sappiamo infatti come l'apofisi stiloide ed il suo legamento e le piccole corna dell'joide sono produzioni del secondo arco branchiale. Non solo questi rapporti ci dànno una certa luce sulla genesi delle cisti laterali del collo, ma anche i reperti istologici di queste produzioni cistiche. Infatti vediamo come accanto a cisti dermoidi a tipico epitelio pavimentoso se ne possono trovare altre a struttura mista ossia con epitelio pavimentoso stratificato e cilindrico, come ho riscontrato nella mia seconda osservazione, dove esisteva un epitelio basale a tipo malpighiano, ma le cui cellule centrali si andavano modificando in cilindriche, senza che nello spessore degli strati epiteliali si avessero produzioni cutanee. Abbiamo veduto che il rivestimento esterno degli archi branchiali è formato dall'ectoderma e quello interno dall'endoderma.

(Continua).

Tip. Nazionale di G. Bertero & C. L. Pozzi, resp.

(48)

Anno XVIII Roma, febbraio 1911 Vol. XVIII-C. (fasc. 2)

IL POLICLINICO

SEZIONE CHIRURGICA

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA

DIRETTO DAL

Prof. FRANCESCO DURANTE

Direttore del Regio Istituto Chirurgico di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

Istituto di patologia speciale chirurgica dimostrativa della R. Università di Roma
diretto dal prof. R. Alessandri

La presenza del gonococco nel sangue circolante dei blenorragici

per il dott. FILIPPO LOFARO.

Dopo che Neisser (1) ebbe, nel 1879, stabilito che la blenorragia ripeteva come causa etiologica un cocco, da lui detto gonococco, le nostre conoscenze intorno a questa antichissima malattia cominciarono a prendere un indirizzo meno caotico e più scientifico, più specialmente dopo che Bumm (2) e Wertheim (3) hanno indicato il modo di rendere possibile e relativamente facile la coltura artificiale di questo batterio.

Si è potuto dopo ciò e dopo numerosissimi ed accurati studi stabilire in modo indubbio, che esistono due forme ben note e facilmente differenziabili di uretriti: una, meno grave, a decorso più rapido, che tende spontaneamente a guarigione, non infettante, nella quale non si riesce ad isolare il cocco di Neisser; forma dovuta a cause varie per ogni singolo caso [Faitout (4)], che è anche possibile di riprodurre obbedendo alla famosa prescrizione di Ricord (5) e che fu detta *uretrite semplice non gonoccica*. L'altra, la quale assume una certa gravità ed una speciale acuzie, che ha spesso un lungo decorso ed una spiccata tendenza alla cronicità, alla quale frequentemente seguono complicazioni sia per contiguità sia per metastasi: questa seconda forma ripete

costantemente come causa etiologica il gonococco ed è ad essa ch'è stato riservato il nome di *uretrite blenorragica o gonococcica.*

Delineata così nettamente e definita precisamente l'entità morbosa conosciuta sotto il nome di uretrite blenorragica, l'indirizzo degli studi fu diretto più precisamente alla conoscenza di essa ed alla esatta interpretazione della biologia del germe che la produce e della patogenesi delle complicanze che non infrequentemente sogliono determinarsi lungo il suo decorso.

I fatti clinici ripetutamente osservati e la esperienza di Bockhart (6) il quale ha visto seguire ad una inoculazione di coltura pura di gonococco nell'uretra di un paralitico una uretrite, ed ha riscontrato alla autopsia fatta dieci giorni dopo cistite, pielite ed ascessi renali, non hanno più lasciato alcun dubbio sul fatto che quelle forme che sogliono determinarsi in seguito ad una uretrite blenorragica stanno con questa nel rapporto di causa ed effetto.

L'attività quindi dei vari ricercatori fu impiegata per spiegare la entità di un tale rapporto ed il meccanismo di produzione.

Il Bumm (7) aveva sin dal 1886 sostenuto, in base alle sue ricerche sulla congiuntivite blenorragica dei neonati, che i cocchi non superano mai gli strati più superficiali del connettivo subepiteliale delle mucose e da ciò fu inferito, o per lungo tempo ritenuto, che non al germe direttamente ma che soltanto sotto la sua influenza, fosse possibile la produzione delle complicazioni blenorragiche.

Però le basi di un tale ragionamento furono ben presto infirmate per le ricerche di Touton (8) su un caso di follicolite prepuziale e parauretrale e per quelle di Dinkler (9) sull'ulcera perforante della cornea di origine blenorragica, confermate alcuni anni dopo dagli studi di Burci (10) e si cominciò a pensare che i gonococchi potessero penetrare profondamente nei tessuti per quanto si ritenne ancora che una tale penetrazione non fosse la regola e si è sempre negata una trasmissione per via sanguigna o linfatica [Sée (11)].

Souplet (12) ha richiamata l'attenzione sui disturbi dello stato generale che sogliono determinarsi negli individui affetti da uretrite blenorragica, disturbi di intensità proporzionale alla gravità del processo locale e che non potevano essere messi in rapporto nè col regime speciale cui veniva sottoposto l'ammalato, nè potevano essere dovuti alla banale suppurazione.

E di non facile interpretazione patogenetica erano, in base alle conoscenze del tempo, le alterazioni della temperatura notate da Fournier, Finger e rilevate quasi costantemente da Trekaki (13).

L'albuminuria che suole accompagnare non infrequentemente le uretriti blenorragiche, interpretata prima da Finger di origine vescicale e provocata dal tenesmo con contrattura del trigono per fatti irritativi, fu più tardi dimostrata da Balzer e Souplet (14) essere invece dovuta a nefrite tossica provocata dalla eliminazione delle tossine microbiche.

E tutte le lesioni delle meningi spinali e cerebrali, alcune psicopatie (follia giovanile, *ebefrenia* [Venturi (15)]), le alterazioni dei nervi periferici, gli esantemi erano messi in rapporto coll'infezione blenorragica cui si accompagnavano, ma ne era completamente ignota la loro patogenesi.

Le artriti furono quelle che richiamarono più efficacemente l'attenzione dei vari osservatori e rappresentarono il più vasto campo di studi che hanno condotto a risultati concreti e dimostrativi. La prima questione importantissima presa a risolvere fu quella se fosse il gonococco direttamente l'agente etiologico dell'artrite o esso non fosse che il preparatore del terreno alla invasione dei microorganismi della suppurazione o piuttosto non fossero le tossine gonococciche sia direttamente, che attraverso il sistema nervoso, i fattori delle lesioni articolari.

La ricerca sistematica del gonococco nell'essudato di artriti blenorragiche ha dato risultati non sempre concordanti.

Petrone (16) per primo, ha potuto vedere il gonococco in due individui affetti da artriti blenorragiche del ginocchio.

Kammerer (17) nel 1884, mentre in un caso di artrite gonococcica ha potuto riscontrare nella raccolta sinoviale estratta mercè puntura praticata al secondo giorno di malattia il cocco di Neisser, in un altro caso della stessa natura dal secreto estratto colla puntura praticata al sesto giorno non lo ha potuto più vedere, sì che egli conclude che il germe si esaurisce presto.

Horteloup e Bousquet (18) lo hanno trovato nel pus di una artrite sterno-clavicolare.

A risultati positivi nello stesso senso è pervenuto Wjszemirski (19) nelle sue ricerche su di un caso di artriti multiple.

Hanno identificato il gonococco Hall (20), Smirnoff (21), Bergmann e Bumm (22), Hartlej (23), in artriti del ginocchio, e Deutschmann (24), Lindemann (25), Stern (26), Haushalter (27), in artriti consecutive a lesioni blenorragiche oculari.

Rendu (28) da un essudato purulento di una artrite blenorragica non ha potuto isolare sui comuni mezzi di coltura germe di sorta, mentre ha invece isolato il gonococco sul terreno di Wertheim, stabilendo così oltre che la presenza del germe di Neisser la esclusione in queste forme di infezioni secondarie.

Höck (29) in tre casi perviene a risultati identici garantiti dalle indagini batteriologiche più complete e più scrupolose.

Finger (30) ha potuto anche egli isolare e coltivare il gonococco dall'essudato di una artrite gonorroica.

In una artrite tibio-tarsica Neisser (31) ha, e con l'esame microscopico e con quello culturale, comprovata la presenza del gonococco.

Bordoni Uffreduzzi (32) ha isolato su terreno di Wertheim da una rac-

colta purulenta di un'artrite del piede il gonococco che aveva anche precedentemente riconosciuto pel suo aspetto, per la sua reazione alla colorazione di Gram, all'esame microscopico nell'essudato. A riprova ha inoculato la coltura ottenuta (seconda generazione) nell'uretra di un uomo di 24 anni, sicuramente sano e che da quattro mesi non aveva rapporti sessuali ed ha potuto riprodurre una uretrite blenorragica.

Manley (33) ha isolato il gonococco solo due volte su 10 casi.

Burci (34) ha potuto in tre casi di sinoviti articolari siero-purulente, in tutte e tre colla sola ricerca microscopica, ed in uno anche per mezzo di colture, mettere in evidenza soltanto il gonococco.

Respighi e Burci (35), in un individuo affetto da artrite blenorragica del ginocchio, hanno al terzo giorno dell'insorgenza dei disturbi aspirato con una siringa di Tursini il contenuto articolare gialliccio, torbido, discretamente denso che, e all'esame microscopico e a quello culturale, sia sui comuni terreni di coltura, sia sul terreno di Wertheim si è dimostrato completamente sterile. Viceversa al sesto giorno mercè una bottoniera aprirono l'articolazione raccogliendo il liquido contenutovi, quindi con un dito ben lavato introdotto attraverso la bottoniera raschiando la superficie sinoviale, senza produrre gravi guasti, asportarono l'essudato ad essa aderente. L'esame microscopico del prodotto del grattamento rilevò la presenza di numerosi gonococchi e l'esame culturale di questo essudato ha confermato la indagine microscopica mentre ha dimostrato l'assenza assoluta di qualsiasi altro germe. Inoltre gli AA. hanno continuato le loro ricerche sui trombi fibrino-cruorosi che si trovavano durante la medicatura nei tubi di drenaggio lasciati nell'articolazione ed hanno potuto stabilire che alla seconda medicatura solo qualche gonococco era possibile rintracciare. Concludono quindi, come aveva fatto il Burci precedentemente, ritenendo che il rapporto del gonococco colle sinoviti è indubbio e che il germe trovasi localizzato sulla superficie della sinoviale.

Griffon (36) ha còltivato, in una bambina neonata, dalla raccolta di una artrite del polso consecutiva ad una congiuntivite e ad una vulvite blenorragica, i gonococchi.

Fiessinger (37) li ha trovati in due artro-sinoviti purulente della articolazione della spalla.

Queste ed altre numerose ricerche, che non cito per amore di brevità, hanno portato decisamente alla conclusione che nelle artriti blenorragiche è possibile isolare il gonococco, il quale è da interpretarsi come agente etiologico diretto delle lesioni articolari. Nè una tale affermazione può subire smentita per i risultati opposti di numerosissimi ricercatori quali Haslund (38), Guyon et Janet (39), Stanziale (40), Bochhart, Jacquet (41), Legrain et Legay (42), Bumm e moltissimi altri, i quali non hanno trovato il gonococco. Anzitutto, come fa bene osservare Guiard (43), molti casi negativi non pos-

sono smentire anche un solo caso positivo, ma i risultati negativi non possono acquistare valore quando si pensi che Kammerer aveva sin dal 1884 avvertito che il gonococco non vive lungamente dentro l'articolazione e che in una artrite nella quale gli era stato possibile di rintracciarlo al secondo giorno di malattia, non gli era più riuscito di poterne accertare la presenza al sesto giorno. La questione poi è messa nettamente in chiaro dalle ricerche di Respighi e Burci, i quali non hanno isolato il gonococco nè alcun altro germe dal liquido di un'artrite blenorragica, mentre lo hanno potuto coltivare dallo essudato staccato dalla superficie della sierosa e con accurati esami microscopici hanno potuto stabilire che il gonococco trovasi localizzato sulla sinoviale, confermando anche le ricerche di Kammerer sulla rapidità colla quale esso scompare per involuzione e spiegando come la durata più lunga del processo anatomo-patologico sia dovuta sia alla evoluzione lenta delle alterazioni determinatesi per la presenza del germe, sia all'azione dei prodotti di distruzione di questo. Tolta così ogni importanza ai risultati negativi nella ricerca del microbo, non resta più alcun dubbio che il gonococco sia per sè stesso l'agente etiologico delle artriti. E davanti a risultati così precisi cadono le osservazioni di Jacquet, il quale pensava che le artropatie fossero il prodotto dell'azione della tossina gonococcica sul sistema nervoso, in base soprattutto alle osservazioni sulla depressione abituale di esso nei blenorragici, all'associazione di disturbi neuropatici diversi, all'aspetto clinico delle artralgie, alla persistenza dei dolori, alle recidive. E cade pure la ipotesi di Jeanselme (44) che divide l'opinione di Jacquet ed aggiunge che l'esagerazione dei riflessi, i disturbi della sensibilità, le paraplegie spasmodiche, ecc., lo inducono ad ammettere che le lesioni articolari che complicano le forme blenorragiche, sono da ritenersi quali forme nervose e non batteriche.

Duprè (45) poi, in una tendo-sinovite degli estensori della mano, Tollemer e Macaigne (46) in una tendo-sinovite dell'estensore dell'indice, Jacobi e Goldmann (47) in una tendo-sinovite suppurata del tibiale posteriore hanno potuto dimostrare, il primo ed i terzi all'esame microscopico, i secondi anche a quello colturale, la presenza di gonococco nella borsa malata, mettendo così in luce la identità di patogenesi di queste forme con quella delle artriti.

Le ricerche di Chiaiso e Isnardi (48) e quelle di Mazza (49), i quali hanno potuto dimostrare la presenza del gonococco in pleuriti sopravvenute nel corso d'infezioni blenorragiche, hanno in modo indubbio stabilito che la etiologia di queste pleuriti debba del tutto identificarsi a quella delle artriti e delle sinoviti.

Da Sahli (50), Lang e Paltauf (51), Horvitz (52), Bujwid (53), Hochmann (54) fu accertata la presenza di gonococco negli ascessi che non infrequentemente sogliono insorgere lungo il decorso di infezioni gonorroiche.

Chauffard (55) ha coltivato anche questo germe da una raccolta siero-purulenta consecutiva ad una miosite del braccio.

Chvetz (56) ha isolato il gonococco dal pus di un flemmone del piede di un individuo che qualche settimana prima aveva avuta blenorragia.

Circa le localizzazioni cardiache e più specialmente dell'endocardio fuvvi lunga ed importante discussione per stabilire se esse erano il prodotto delle alterazioni provocate dal microbo stesso o dalla sua tossina o piuttosto non fossero prodotte da altri germi cui il gonococco o la sua tossina avessero preparato il terreno favorevole. Non rifarò tutta la storia della questione, il che mi porterebbe fuori di carreggiata, tanto più che essa è ormai esattamente definita dopo le ricerche di Winterberg (57) che ha in una endocardite ulcerosa consecutiva ad una blenorragia, constatato sulle valvole il gonococco; dopo quelle di Finger, Ghon e Schlagenhaufer (58), che in un altro caso simile hanno fatto la stessa constatazione; dopo quelle di Tajer e Blumer (59), che all'esame microscopico della valvola mitrale di una donna hanno potuto constatare la presenza del gonococco e dopo quelle di Mikaelis (60) che in due casi è venuto allo stesso risultato, e nel secondo di essi la prova microscopica è stata confermata dall'esame culturale. Successivamente ad essi Thajer e Lazear (61), Lenhartz (62), Loeb (63), Ugolini (64), Widal e Faure-Beaulieu (65) hanno dimostrato coll'esame culturale la presenza del gonococco sulle valvole di individui affetti da endocardite blenorragica. E tutte queste ricerche vennero confermate dalle belle esperienze di Fulci (66) sulla necessità della presenza di germi patogeni per la produzione di una endocardite ulcerosa o verrucosa e sulla insufficienza delle tossine batteriche per una tale manifestazione. È rimasto così, in modo indubbio, accertato che è il gonococco per sè stesso l'agente etiologico delle lesioni cardiache.

Nelle tromboflebiti blenorragiche se non si è trovato il gonococco è perchè esso non è stato ricercato ed in quasi tutti i casi pubblicati manca un esame batteriologico accurato. Così nei casi di Martel (67), di Tedenat (68), di Voss (69) ed in quelli di Pajenneville (70), tacendo di altri. Per compenso invece Sée nella sua tesi già citata, riporta il caso di Wertheim, il quale ha trovato dei gonococchi nei capillari venosi di una vescica affetta da cistite blenorragica, il che starebbe a provare che anche le forme di tromboflebite ripetono la loro causa da lesioni da gonococco. Allo stesso germe sono anche dovute le peritoniti che possono insorgere durante il decorso di una uretrite blenorragica.

Rouffart (71) riporta un caso di appendicite con peritonite, nel quale all'esame microscopico ha potuto isolare il gonococco.

Mauclaire (72) ha comunicato un caso di peritonite in una bambina di 13 anni nella quale, all'esame del liquido peritoneale, fu trovato oltre che il gonococco lo stafilococco e lo streptococco.

Dieulafoy nelle sue lezioni (1909) riferisce il caso di un giovane soldato morto per gonococcemia: all'autopsia fu trovata una peritonite e l'esame mi-

croscopico e quello culturale misero in evidenza nelle false membrane e nel liquido peritoneale la presenza del gonococco.

Da tutte queste ricerche rimane indubbiamente dimostrato che le complicanze blenorragiche non sono che localizzazioni a distanza del gonococco. Restava a vedere se tali localizzazioni dovessero interpretarsi come nuove infezioni o come localizzazioni metastatiche per via sanguigna del processo uretrale. Già, come ho detto avanti, era sorto per l'interpretazione dei fenomeni generali il sospetto che l'infezione blenorragica dovesse considerarsi come una infezione generalizzata e Fournier sin dal 1866 la riteneva come una infezione costituzionale e Chottier molto più tardi, per spiegare i fenomeni generali, invocava l'intossicamento del sangue da parte del virus blenorragico. Si cominciò così a studiare quali potessero essere i rapporti tra il microbo ed il sangue anche per spiegare la via che quello seguiva per venire in punti lontani dalla sede primitiva dell'infezione.

Non tenendo conto delle ricerche di quegli autori i quali si son contentati della somiglianza dell'immagine microscopica delle forme batteriche riscontrate all' esame del sangue con quella del gonococco per identificare quelle a questo, trascurando l'esame colturale, bisogna giungere al 1894 per trovare risultati sulla cui esattezza non possa sorgere il benchè minimo dubbio.

In questo anno Hewes (73) ha pel primo isolato il gonococco dal sangue di due malati di poliartrite blenorragica.

Nello stesso anno Moncorvo (74) ha trovato il gonococco nel sangue ottenuto mercè puntura del polpastrello del dito.

Nell'anno seguente Thayer e Blumer (l. c.) hanno ottenuto risultato positivo nelle loro ricerche fatte sul sangue di una donna affetta de endocardite ulcerosa e fatti generali setticemici.

Jullien e Sibut (75) hanno isolato il gonococco dal sangue di una donna affetta da vaginite, artrite ed endocardite.

Ahmann (76) ha potuto coltivarlo dal sangue di un individuo affetto da reumatismo blenorragico e tendosinovite; ed inoculandolo in un altro individuo sano ha riprodotto una uretrite cui seguirono cistite, epididimite, prostatite, sinovite e pleurite gonorroiche.

Colombini (77) ha dal sangue di un uomo con uretrite, epididimite e parotite, isolato il gonococco, col quale ha potuto riprodurre, mercè innesto nell'uretra di un individuo che non aveva mai avuto blenorragia, una uretrite tipica piuttosto intensa.

Thayer e Lazear (l. c.), in un caso di reumatismo blenorragico e stenosi uretrale ed in un altro di artrite, pleurite e pericardite, hanno trovato il cocco di Neisser nel sangue tolto da una vena del gomito.

Panichi (78) lo ha isolato dal sangue di due individui affetti da uretrite blenorragica acuta complicata a febbre e ad artriti multiple.

Bjelogowy (79) ha ottenuto delle colture pure di cocco del Neisser dal sangue di un uomo sofferente di epididimite gonorroica e morto per endocardite della stessa natura.

Doleris (80) comunica il caso di una donna morta di pleuro-polmonite con numerosi ascessi polmonari, il sangue della quale conteneva numerosi gonococchi.

Bertrand (81) ha in due blenorragici coltivato il cocco di Neisser dal sangue.

Prochaska (82) lo ha isolato in un caso di infezione gonococcica con artrite sterno-clavicolare ed in un secondo caso di artrite blenorragica accompagnata da irite della stessa natura.

Unger (83) dal sangue di un sofferente di reumatismo blenorragico con lesione cardiaca, ha potuto coltivare un cocco del tutto uguale a quello isolato dall'uretra dello stesso malato e riconoscibile per quello di Neisser.

Barbiani (84) in un malato di reumatismo blenorragico febbrile generalizzato e di eritema polimorfo, ha trovato nel sangue il gonococco.

Diggelmann (85) ne ha potuto constatare la presenza nel sangue in tre casi di poliartriti blenorragiche, ed all'esame microscopico ed a quello culturale.

Risultato egualmente positivo hanno ottenuto Harris e Yohnson (86) in un blenorragico con sintomi generali e con disturbi cardiaci.

Silvestrini (87) comunica un caso di poliartrite, endocardite e setticemia, nel quale l'esame culturale del sangue gli ha permesso di riconoscere il gonococco.

Bressel (88) ne ha constatato la presenza nel sangue di un malato di polmonite consecutiva ad uretrite blenorragica.

Krause (89) riporta due casi, uno di un individuo con blenorragia recente e reumatismo della stessa natura, accompagnato a febbre e broncopolmonite; l'altro di una donna con febbre, artriti e piosalpingite bilaterale. In ambedue i casi l'esame del sangue mise in evidenza la presenza del gonococco.

In un uomo di 36 anni, il quale in seguito ad un'uretrite blenorragica ebbe roseola, febbre, endocardite, flebite all'arto inferiore sinistro, Withington (90) ha riscontrato nel sangue innestato sui terreni speciali di coltura il gonococco.

Nel 1905 Widal e Faure-Beaulieu hanno riferito, nella già citata comunicazione alla Société des Hôpitaux, di averlo isolato dal sangue di un giovanetto di 17 anni con poliartrite, endocardite e fenomeni generali gravi.

Ed all'esame culturale del sangue di un giovane affetto da artrite, porpora e febbre consecutiva ad una uretrite blenorragica, Achard (91) ne ha rilevato la presenza.

Una tale constatazione fu anche fatta da Grixoni (92) in un individuo il quale era preso quotidianamente da lieve febbre intermittente, preceduta da brivido e della quale fu sofferente per parecchi mesi.

Prochaska (93) in una successiva pubblicazione riporta sei casi di localizzazioni varie, consecutive ad uretrite blenorragica nei quali ha potuto coll'esame colturale rilevare la presenza del gonococco nel sangue.

Due altre osservazioni positive si devono a Wjnn (94), il quale ha coltivato dal sangue di due individui chiedenti il soccorso chirurgico, uno per un ascesso della coscia e l'altro per una raccolta purulenta della parotide, lo stesso microrganismo contenuto nel pus dei due ascessi e riconosciuto per il cocco di Neisser.

Anche Thajer (95) ha ottenuto un tale risultato dal sangue di un paziente affetto da endocardite con ulcerazione delle valvole aortiche, splenomegalia con infarto anemico; nefrite acuta, degenerazione del miocardio, cirrosi epatica, pleurite adesiva, cistite.

Lautier riporta tre casi comunicatigli personalmente da Bousquet (96), il quale ha potuto coltivare dal sangue, in tutti e tre i casi, il gonococco: si trattava di tre individui sofferenti uno di uretrite blenorragica grave senza complicanze, l'altro di uretrite gonococcica complicantesi ad una idroartrosi del ginocchio e nel terzo di gonorrea uretrale subacuta con reumatismo blenorragico.

Lautier, inoltre, nella sua già citata tesi, comunica tre casi suoi personali interessantissimi: uno è un sofferente di cistite e dolori articolari; un secondo è uno studente di medicina che si era contagiato qualche tempo prima di blenorragia rimasta circoscritta alla uretra e non seguìta da complicanza di sorta, e che al momento della osservazione era anche guarita; il terzo caso appartiene ad un altro studente di medicina, il quale aveva contratto, 20 giorni prima, una uretrite blenorragica, la quale al momento dell'esame era riconoscibile per la presenza di una goccia di secrezione al mattino. In tutti e tre questi casi, Lautier ha isolato e coltivato dal sangue il gonococco in cultura pura.

Questi sono i casi che ho potuto raccogliere nella letteratura e nei quali un esame accurato del sangue permette di poter indubbiamente ritenere che il germe isolato dai sopracitati ricercatori era il gonococco di Neisser.

Ad essi possono andare aggiunti i casi riferiti più avanti, nei quali si è potuto stabilire in lesioni cardiache la presenza del gonococco, poichè evidentemente la fissazione del germe nel centro circolatorio è indice indubbio del suo trasporto a mezzo del sangue.

A questi risultati positivi si contrappongono quelli negativi ottenuti da una schiera quasi altrettanto numerosa di ricercatori.

Dopo le ricerche negative di Aubert (97), Trapeznikoff (98) ha ricercato, con risultato negativo costante, in ben 32 individui affetti da lesioni blenorragiche, il gonococco nel sangue.

Finger, Ghon e Schlagenhaufer (99) comunicano due casi studiati nel laboratorio del prof. Weichselbaum: in un bambino con oftalmite blenorragica ed artrite bilaterale del ginocchio non hanno potuto isolare dal sangue altro che uno streptococco; in un uomo morto in seguito ad artrite ed endocar-

dite blenorragiche, il sangue preso dal cuore si è mostrato sterile, mentre dagli innesti del prodotto del raschiamento dell'endocardio, hanno potuto coltivare il gonococco.

Gouget (100) ha ottenuto anch'egli risultati negativi dal sangue in una artrite e flebite blenorragica. Però egli, contrariamente alla maggioranza degli altri ricercatori, ha tolto il sangue mercè puntura del polpastrello del dito e non dalla vena.

Griffon (101) non è riuscito ad isolare il gonococco dal sangue di un malato di artrite purulenta.

Werzhbitski (102) non lo ha mai potuto rintracciare nel sangue.

Boinet (103) ha anche ottenuto risultato negativo nelle sue ricerche sul sangue di individui con complicazioni blenorragiche.

Berg (104) in un ammalato di nefrite e di endocardite consecutive a uretrite blenorragica ha trovato all'esame microscopico e colturale il sangue sterile.

Oro (105) ha preso in esame in individui affetti da lesioni blenorragiche il sangue, praticando l'innesto di questo in terreno di coltura fatto di agar alcalino addizionato a sangue umano a cui aggiungeva piccole quantità di glicerina sterile. Trentacinque di questi casi appartengono ad individui affetti da uretrite acuta anteriore datante da tre a dieci giorni e non sottoposti ad alcun trattatamento; dodici altri erano malati di uretrite subacuta totale nei quali quattro giorni prima dell'esame del sangue veniva sospesa ogni cura; tre erano effetti da uretrite cronica totale; tre da uretrite cronica posteriore; quattro da uretrite con ascesso periuretrale; uno da uretrite subacuta con penite flemmonosa ed ascesso; un altro da uretrite totale subacuta con adenite inguinale; in tutti questi casi l'esame colturale e delle raccolte ascessuali e della secrezione uretrale ha dato luogo allo sviluppo di gonococco in coltura pura. In quattro altri individui affetti da uretrite subacuta con ascesso periuretrale l'esame batteriologico ha dimostrato esistere insieme al gonococco associazione di altri batteri nella secrezione uretrale. In tutti questi casi l'esame cólturale del sangue preso dalla vena cefalica ha potuto dimostrare la sterilità di esso. Finalmente, in tre casi di uretrite subacuta con reumatismo blenorragico acuto l'esame del sangue solo in un caso ha permesso di poter coltivare il gonococco. Milhit e Tanon (106) in un caso di poliomielite anteriore acuta consecutiva ad una uretrite blenorragica hanno trovato sterile il sangue.

Pajenneville, nel suo già riferito lavoro, non ha potuto isolare il gonococco dal sangue di un individuo affetto da trombo-flebite blenorragica del pene.

Fiessinger nella sua già citata comunicazione non ha trovato germi nel sangue nel suo secondo caso mentre aveva trovato il gonococco nel suo primo caso.

Queste sono le ricerche con risultati negativi ai quali molti altri forse se ne potrebbero aggiungere. Esse però, per quanto per numero e per auto-

rità di ricercatori non siano da meno di quelle in cui si è ottenuto un risultato positivo, pure perdono ogni valore e molti fattori contribuiscono a fare pensare che se oggi gli stessi autori ripetessero le stesse ricerche verrebbero a conclusioni diametralmente opposte.

Infatti, a parte la considerazione vieta ed ormai ripetuta che non basterebbero tutti questi risultati negativi per distruggere soltanto uno solo positivo, condotto con rigore di indagine, vi sono molte ragioni che spiegherebbero più che il risultato negativo l'insuccesso nella ricerca.

La maggior parte delle indagini batteriologiche negative vennero fatte quando era ancora incerta la scelta del terreno di coltura ed in quell'epoca i risultati negativi furono numerosi mentre diminuirono sempre più e si ridussero scomparendo quando la esperienza tolse ogni dubbio sulla qualità del terreno di coltura necessario e propizio allo sviluppo di questo germe.

Inoltre non è da dimenticare che molte delle ricerche negative furono fatte in individui con febbre che spesso raggiungeva gradi alti; in tali casi quale importanza si può concedere ad una tale indagine quando si sa che negli ammalati di gonorrea spesso accade di osservare che una febbre che duri per un periodo piuttosto lungo riduce l'abbondanza della secrezione uretrale, impedisce l'ulteriore sviluppo dei gonococchi e le colture preparate in questo periodo si sviluppano soltanto scarsamente? [Kolle e Hetsch (107)].

La diminuzione rapida della secrezione all'esordire di ogni complicanza febbrile trova la sua spiegazione nell'indebolimento di virulenza del gonococco per la febbre sopravvenuta. Tralasciando una inutile numerosa enumerazione di fatti probativi, mi piace ricordare il caso riferito da Dieulafoy (108) di un malato di gonococcemia il quale aveva visto scomparire completamente la secrezione uretrale all'esordire della febbre gonococciemica, scomparsa di tale entità da lasciare nei medici il dubbio della esistenza o meno della uretrite blenorragica.

È noto a tutti che le alte temperature indeboliscono la vitalità del germe; così bastano secondo Bumm (109) temperature di 38° per abolire a lungo andare la vitalità del gonococco e secondo Finger (110) esso non resiste ad una temperatura di 39° prolungata per 12 ore o ad una di 40° per sei ore. Questo autore ha visto con Ghon e Schlagenhaufer scomparire dopo una febbre i gonococchi che avevano prima trovati in un essudato articolare. E Nogues (111) ha visto guarire due uretriti gonococciche ribelli a lungo trattamento in seguito a forti febbri da cui casualmente i malati sono stati presi.

Nè è tutto: una grande importanza per l'attendibilità dei risultati bisogna concedere alla quantità di sangue che viene portato sui terreni di coltura.

A proposito di ciò mi pare non si debba tenere alcun conto del casi nei quali la presa fu fatta per puntura del polpastrello del dito, metodo ormai già condannato dalla esperienza e ritenuto insufficiente in qualunque esame

batteriologico del sangue. E quando la presa del sangue è fatta direttamente, da una vena può anche riuscire insufficiente una piccola quantità per lo sviluppo del germe: Molti ricercatori si sono contentati di scarza quantità 1, 2 cmc.; ed alcuni lo hanno fatto a partito preso temendo che le quantità abbondanti di sangue aggiunte al siero già esistente nel terreno di coltura non possano rappresentare per il loro potere battericida una condizione sfavorevole allo sviluppo del gonococco. Ora una tale supposizione trova una smentita nei fatti riferiti da Prochaska, Unger e Diggelmann nelle loro già citate comunicazioni: questi osservatori raccoglievano nella presa 10 cmc. di sangue di cui, una o due goccie le innestavano in una provetta e tutto il resto in un'altra e costantemente osservavano che il tubo che aveva ricevuto una o due goccie restava sterile mentre in quello nel quale erano stati depositati quasi tutti i 10 cmc. di sangue si sviluppava il gonococco.

E' pur vero che Bousquet e Lautier non innestarono che piccole quantità (una-due goccie) per ogni singolo tubo ottenendo risultati positivi, ma però raccoglievano nella presa ben 5 cmc. di sangue che distribuivano tutto nella proporzione di 1-2 goccie per ciascun tubo in una numerosa serie di provette.

Tutte queste considerazioni a me paiono sufficienti ad infirmare il valore delle ricerche a risultato negativo e ad accettare invece senza riserbo quelle altre che hanno potuto stabilire la presenza del gonococco nel sangue di individui affetti da uretrite blenorragica cui hanno seguìto manifestazioni cliniche a distanza le quali oggi non possono avere altra interpretazione che di localizzazioni metastatiche del gonococco.

Ma, dopo quanto esposto, una questione mi pare ancora non nettamente definita e stabilita risolutamente, questa: il passaggio del gonococco nel sangue è un fatto normale che suole determinarsi in tutte o nella maggior parte delle uretriti, stabilendo così una gravissima predisposizione alle localizzazioni metastatiche alla determinazione delle quali basterebbero cause occasionali di scarsa entità, o non occorrono piuttosto condizioni speciali perchè l'invasione del sangue da parte del gonococco si abbia e solo l'azione di cause di una certa gravità possa stabilire la localizzazione?

Clinicamente le metastasi blenorragiche non si riscontrano molto frequentemente. Non tenendo conto dei casi di lesione della prostata, vescichette seminali, deferente che si ammalano nel 32.25 % dei casi di uretrite, secondo Colombini e secondo Montagnon ed Eraud nel 70 % dei casi di uretriti posteriori e di quelle della sola prostata che secondo Bierhoff resta infetta nell'85.9 % dei casi di uretriti posteriori, e non volendo considerare i casi di epididimiti che hanno una percentuale varia dal 22.9 % (Rollet) al 7 % (Gibert) a seconda dei vari autori e a seconda che le statistiche furono compilate sui malati ricoverati in ospedali o su quelli curati in ambulatori pubblici o privati, non volendo tener conto di queste lesioni ritenute

come diffusioni per contiguità del processo uretrale, le metastasi blenorragiche sono non frequenti. Infatti pel reumatismo blenorragico la statistica di Grisolle stabilisce una percentuale del 2.8 % dei casi di uretrite, quella di Jullien e Besnier del 2 %, quella di Weber dell'1.4 %, quella di Bond del 10 %; per l'endocardite non esistono statistiche, nonostante però che le comunicazioni dei casi vadano diventando sempre più frequenti non è certo molto alta la percentuale dei casi di endocardite di cui l'agente etiologico è il gonococco. Per le flebiti, Denis e Zesas (112) nel 1909 ne hanno potuto raccogliere nella letteratura soltanto 68 casi.

Data una tale relativa rarità di localizzazioni metastatiche a distanza a confronto della frequenza colla quale si sogliono determinare localizzazioni per continuità o per contiguità, riesce facile potere supporre che il passaggio del gonococco nel sangue non è abituale e che perchè esso si determini occorrano condizioni speciali o di virulenza del germe o di permeabilità delle vie sanguigne o di recettività del portatore; non si potrebbe se no concepire la rarità delle localizzazioni metastatiche.

Una tale ipotesi troverebbe conferma nelle ricerche di Oro già riferite. Questo autore in ben 63 casi ha trovato il sangue sterile, il che parrebbe dovesse provare che il gonococco non invade normalmente il sangue, ma che esso resta nella maggior parte dei casi accantonato nell'uretra dove ha la sua primitiva sede.

Però accettando per esatta una tale interpretazione, non si saprebbero spiegare molti fatti osservati non infrequentemente. Campbell (113) riferisce il caso di un uomo di 18 anni il quale ha riportato una frattura complicata. Malgrado tutte le cure ed il drenaggio della ferita, si manifesta una suppurazione considerevole. Una coltura di questa secrezione fatta un mese dopo l'accidente, mette in evidenza che l'agente etiologico della suppurazione è esclusivamente il gonococco. Il malato aveva avuto qualche tempo prima una blenorragia ed il Campbell ritiene che il germe circolante nel sangue si è fissato per il *locus minoris resistentiae* determinato dal trauma. Nè si potrebbe immaginare una spiegazione all'altro caso comunicato da Chvetz nel suo lavoro già citato. Un giovanotto dopo una lunga marcia risente un dolore sul collo del piede dove più tardi si sviluppa un flemmone senza che sul piede stesso sia visibile alcuna soluzione di continuo: l'esame microscopico del pus mostra la presenza in questo del gonococco. Qualche settimana prima dell'apparizione del flemmone l'ammalato era stato affetto da uretrite blenorragica la quale era, al momento dell'osservazione, quasi completamente scomparsa. Il Chvetz lo spiega ritenendo la lesione una localizzazione metastatica attraverso il sangue del gonococco ospite dell'uretra.

Ed inesplicabile riuscirebbe anche quello riportato da Sturges (114): un uomo da sette anni circa si ritiene guarito da una uretrite blenorragica sof-

ferta in quella epoca, tre anni e mezzo dopo una tale apparente guarigione è affetto da ascesso dell'epididimo e da ascesso perineale dai quali guarisce; tre anni dopo si ripresenta al chirurgo per un ascesso perirettale sopravvenuto senza causa apprezzabile e mentre il paziente è in completo benessere. L'esame microscopico del pus ascessuale mostra in questo la presenza del gonococco.

D'interpretazione anche oscura riuscirebbe il caso comunicato da Tedenat (115): un individuo che aveva sofferto sei anni prima una blenorragia di lievissima intensità e guarita in pochi giorni mediante opportune cure, si presenta all'ospedale per pionefrosi. All'operazione si trova la sostanza corticale del rene disseminata da numerose cavità ascessuali di grandezza varia; l'esame microscopico e colturale del pus in esse contenuto, ha permesso di stabilire la presenza del gonococco. Per la localizzazione nella sostanza corticale, per la disseminazione e per le scarsissime lesioni dei calici e della pelvi, il Tedenat opina che l'infezione sia pervenuta per la via sanguigna e non per quella ureterale.

Ed oscuri resterebbero tutti i numerosi casi simili comunicati da moltissimi osservatori che non cito per amore di brevità.

A spiegarli bisogna ammettere che nel sangue di individui affetti da uretrite blenorragica debba trovarsi il gonococco, il quale per piccoli traumi o per cause di scarsa importanza che valgano a determinare dei *locus minoris resistentiae* si fissa dando luogo alle note forme metastatiche.

Questa interpretazione era da tempo ammessa per spiegare le forme ordinarie di metastasi gonococcica, quelle cioè che sogliono determinarsi durante lo stato acuto di una uretrite blenorragica e che non lasciano, anche ad un esame superficiale, alcun dubbio sul rapporto di causa ed effetto intercedente fra la uretrite e la localizzazione. Ma le forme riferite da Campbell, Chvetz, Sturges, Tedenat, Dieulafoy, tacendo di molti altri, hanno avuto bisogno dell'esame batteriologico della localizzazione a distanza per dubitare dell'esistenza di un focolaio primitivo che è stato riconosciuto solo dopo esame accurato, tanto scarsa era la sua importanza. In questi casi, infatti, la uretrite non esisteva più in forma acuta e qualche volta era ritenuta del tutto guarita, quindi era ed è da sospettare che non dal focolaio uretrale fossero partiti i germi, ma dal sangue dove essi si erano annidati ed inferire perciò che spesso, durante il decorso di una uretrite blenorragica, il gonococco non resti accantonato nell'uretra ma invada anche il sangue determinando delle forme di batterioemia che non sono rilevabili con sintomi gravi ma che restano minaccia continua di nuove e più gravi localizzazioni del cocco di Neisser.

Lautier, studiando i mezzi di laboratorio più opportuni per ricercare facilmente il gonococco nel sangue e poterlo senza difficoltà coltivare, ha incidentalmente isolato dal sangue in coltura pura il gonococco in tre casi (dei quali due suoi personali, uno di Bousquet) di individui affetti da uretrite

blenorragica senza complicanze. Questa osservazione, per quanto incidentale, ha fatto nascere in me il sospetto che la ipotesi innanzi ammessa della determinazione di una batterioemia nella maggior parte delle uretriti gonococciche avesse un appoggio in dati di fatto. Però i pochi risultati positivi di Lautier (3 casi) sono insufficienti a rappresentare una prova, sopra tutto perchè l'autore, dato lo scopo del suo lavoro (egli si occupava solo del processo di laboratorio più idoneo alla dimostrazione del gonococco nel sangue), ha trascurato di dirci il numero delle ricerche che egli ha fatto e ci ha messo nella impossibilità di stabilire davanti a tali casi positivi la percentuale dei negativi.

Mi è parso perciò meritevole di studio la ricerca se durante una uretrite gonococcica il sangue fosse invaso dal germe di Neisser. Per tale indagine mi sono servito nella maggior parte dei casi del processo consigliato dal Lautier stesso. Preparavo del terreno liquido di coltura fatto di brodo addizionato a siero-ascite in parti eguali e ne allestivo numerose provette contenenti ciascuna circa 10 cmc. di tale terreno. In esse facevo direttamente l'innesto dal sangue procedendo alla seguente maniera: applicavo al terzo superiore del braccio del paziente un laccio per rendere più turgide le vene e dopo avere lavata con etere la piega del gomito sulla quale versavo poi alcune gocce di tintura di iodio togliendone l'eccesso con alcool, immettevo nella vena più appariscente della piega, l'ago di una grossa pipetta di Tursini capace di 10 cmc. L'aspirazione era necessaria solo eccezionalmente giacchè per solito la pipetta si riempiva con grande facilità spontaneamente. Fatta così la presa, passavo direttamente alla seminagione distribuendo in varî tubi il sangue prelevato. Per la certezza delle indagini solevo versare 2 o 3 gocce di sangue per ciascuno mentre ne immettevo da 5 a 8 cmc. in uno solo. Indi agitavo i tubi perchè il sangue si mescolasse bene al terreno di coltura e portavo le provette al termostato a 37°. Dopo 48 ore prelevavo da esse gli innesti per allestire delle piastre in scatole di Petri procedendo alla maniera consigliata da Wertheim: preparavo in provette separate del siero-ascite riscaldato a 40° e dell'agar fuso che riportavo a 40°, praticavo dal brodo l'innesto nel siero che mescolavo poi ad eguale quantità di agar e successivamente versavo nella scatola del Petri. Dette scatole erano tenute alla loro volta 48 ore al termostato a 37°. Dopo questo tempo veniva fatto l'esame microscopico delle colonie che in esse si sviluppavano senza trascurare mai la riprova col metodo di Gram.

Riferisco prima succintamente i risultati delle mie ricerche per poterne poi trarre più opportunamente le conclusioni.

Osservazione I. — P... G..., di anni 25, da Delianova (Reggio Calabria). Dodici giorni fa si è contagiato di blenorragia. Al presente presenta notevole scolo uretrale nel quale l'esame microscopico dimostra la presenza di numerosi gonococchi. Non ha praticata alcuna cura.

Le colture praticate dal sangue non dànno luogo allo sviluppo di germe di sorta.

Osservazione II. — G... R..., di anni 20, da Roma, carrettiere. Da quindici giorni blenorragia diffusa.

L'esame microscopico della secrezione fa rilevare la presenza in essa del gonococco.

L'esame colturale del sangue dimostra la sterilità di questo.

Osservazione III. — L... A..., di anni 18, da Roma, fioraio. Da otto giorni blenorragia acuta.

Le colture fatte dal sangue rimangono sterili.

Osservazione IV. — S... E..., di anni 21, da Roma, macellaio, ha da dodici giorni blenorragia in forma acuta.

Le colture del sangue rimangono sterili.

Osservazione V. — C... G..., di anni 20, da Roma, tappezziere. Da quindici giorni ha blenorragia in forma acuta.

All'esame colturale il sangue non dà luogo allo sviluppo di germe di sorta.

Osservazione VI. — A... F..., di anni 21, artigliere, da Bari. Da trenta giorni ha uretrite blenorragica in forma acuta.

All'esame colturale il sangue si mostra sterile.

Osservazione VII. — P... G..., di anni 22, da Napoli, venditore ambulante. Da dieci giorni blenorragia.

La coltura del gonococco dal sangue riesce negativa.

Osservazione VIII. — P... E..., di anni 20, da Roma, ferraio. Da quindici giorni ha blenorragia.

L'esame colturale del sangue riesce negativo pel gonococco.

Osservazione IX. — P... G..., di anni 23, da Colle Val d'Elsa (Siena), pellicciaio. Sei anni fa si è contagiato di blenorragia che è, dopo un lungo periodo acuto, passata allo stato di goccetta sotto la quale forma dura tuttavia, nonostante le varie ed assidue cure.

L'esame colturale dimostra sterile il sangue.

Osservazione X. — M... G..., di anni 22 da Roma, meccanico. Nel 1904 si è contagiato per la prima volta di blenorragia dalla quale n'è guarito dopo circa due mesi di cura. Sei giorni fa dopo un coito vide ricomparire lo scolo uretrale.

L'esame microscopico della secrezione dimostra in questa la presenza di gonococco.

La prova colturale del sangue pel gonococco riesce negativa.

Osservazione XI. — B... G..., di anni 25, da Roma, elettricista. Due anni fa ha avuto blenorragia durante il periodo acuto della quale ha avuto orchiepididimite bilaterale. Dieci giorni fa si è contagiato di uretrite gonorroica.

L'esame colturale dimostra la presenza di gonococco nel sangue.

Osservazione XII. — C... V..., di anni 29, da Siniscola (Sassari). Da tre mesi circa uretrite blenorragica, ribelle a qualunque trattamento. Due mesi fa ha avuto epididimite a destra.

L'esame colturale del sangue mette in evidenza la presenza in questo di gonococco in coltura pura.

Osservazione XIII. — F... A..., di anni 18, da Roma, chiavaro. Tre anni fa si è contagiato di blenorragia la quale si è d'allora tre volte riacutizzata. L'ultima riacutizzazione data da quindici giorni.

L'esame microscopico della secrezione uretrale mostra la presenza di gonococchi.

L'esame colturale del sangue tolto dalla vena cefalica al braccio non dà luogo allo sviluppo di germe di sorta.

OSSERVAZIONE XIV. — V... M..., di anni 19, da Bari, meccanico. Da due mesi ha blenorragia ribelle ad ogni trattamento e diffusasi all'uretra posteriore.

L'esame colturale del sangue preso dalla vena del braccio dimostra la presenza di gonococchi nel sangue.

OSSERVAZIONE XV. — V... P..., di anni 32, da Cortona (Arezzo), sarto. Tre anni fa contrasse blenorragia cui seguì orchiepididimite bilaterale. Da allora soffre goccetta militare.

L'esame culturale del sangue ha dato luogo allo sviluppo di numerose colonie di gonococco.

OSSERVAZIONE XVI. — R... M..., di anni 28, da Roma, calzolaio. Due anni fa contrasse blenorragia che non è mai guarita completamente e che si è riacutizzata tre volte durante questo tempo. Durante la seconda riacutizzazione ebbe anche orchiepididimite a destra.

L'esame colturale del sangue ha dato luogo allo sviluppo in questo di gonococco.

OSSERVAZIONE XVII. — A... P..., di anni 22, da Manziana (Roma), contadino. Da un anno soffre di blenorragia ribelle a qualunque trattamento.

La prova colturale del sangue pel gonococco riesce negativa.

OSSERVAZIONE XVIII. — F... A..., di anni 42, da Anagni (Roma), commerciante. Venti anni fa ha avuto uretrite blenorragica cui seguì orchiepididimite bilaterale. Da allora ha avuto altre tre volte blenorragia e dopo la ultima infezione (tre anni fa) non è mai guarito, essendo residuata goccetta militare.

L'esame colturale del sangue dà luogo allo sviluppo di numerosi gonococchi.

OSSERVAZIONE XIX. — G... B..., di anni 33, da Poggio Mirteto, cameriere. Da un anno ha blenorragia uretrale: sei mesi fa, ha avuto orchiepididimite a destra.

L'esame colturale del sangue ha dimostrato in questo la presenza del gonococco.

OSSERVAZIONE XX. — P... S..., di anni 27, da Roma, cuoco. Da sette mesi ha blenorragia uretrale ribelle ad ogni trattamento.

La prova colturale del sangue è riuscita negativa.

OSSERVAZIONE XXI. — M... N..., di anni 30, da Treviso, commesso di negozio. A diciotto anni contrasse blenorragia cui seguì epididimite bilaterale. Nonostante le varie e continue cure non è mai guarito e ad ogni contatto sessuale ha riacutizzazione del processo uretrale.

Alla prova colturale il sangue dà luogo allo sviluppo di numerosi gonococchi.

OSSERVAZIONE XXII. — V... M..., di anni 24, da Roma, elettricista. Da due anni è affetto da goccetta militare.

La prova colturale del sangue per il gonococco riesce negativa.

OSSERVAZIONE XXIII. — G... D..., di anni 21, da Civitavecchia, barbiere. Contrasse uretrite blenorragica tre anni fa e non è mai guarito non ostante le varie cure praticate.

La prova colturale del sangue non dà luogo a sviluppo di alcun microorganismo.

Osservazione XXIV. — V... G..., di anni 22, da Monterotondo, contadino. Due anni fa contrasse una uretrite blenorragica che rimase ribelle a ogni trattamento.

La prova colturale del sangue per il gonococco riesce negativa.

Osservazione XXV. — D... A..., di anni 29, da Zagarolo (Roma), contadino. Da nove anni soffre blenorragia. Durante il periodo acuto ha anche avuto orchiepididimite.

All'esame colturale del sangue si sviluppa il gonococco.

Osservazione XXVI. — S... G..., di anni 30, da Roccasecca (Roma), falegname. Da sette anni ha blenorragia riacutizzatasi varie volte ed in questo momento ridotta allo stato di goccetta.

L'esame batteriologico del sangue mostra in questo la presenza del gonococco.

Osservazione XXVII. — S... N..., di anni 27, da Montelibretti (Roma), calzolaio. Nel 1906 si contagiò di blenorragia che dopo 3 mesi passò allo stato di goccetta e così si è mantenuta fino a 3 giorni fa quando si è riacutizzata.

L'esame colturale del sangue dà luogo allo sviluppo di gonococco.

Osservazione XXVIII. C... G..., di anni 45, da Roma, venditore ambulante. Da molti anni ha goccetta e da alcuni anni restringimento uretrale.

L'esame colturale del sangue dimostra la presenza del gonococco.

Osservazione XXIX. — M... C..., di anni 34, da Frascati (Roma), contadino. Dieci anni fa contrasse blenorragia che si è ripetuta varie volte da allora.

In una riacutizzazione (tre anni fa) ha avuto una orchiepididimite bilaterale, cistite. Al presente lamenta restringimento uretrale.

La prova colturale del sangue dà luogo allo sviluppo di gonococco.

Osservazione XXX. — F... A..., di anni 48, da Napoli, musicista. Alla età di 20 anni contrasse blenorragia durata lungamente e complicatasi ad orchiepididimite e cistite. Da allora ebbe sempre goccetta militare. Fu operato quattro anni fa per restringimento uretrale che si è riprodotto.

L'esame colturale del sangue dà luogo allo sviluppo di numerosi gonococchi.

Osservazione XXXI. — C... P..., di anni 40, da Palermo, stuccatore. Da 20 anni soffre di goccetta militare e da alcuni anni ha restringimento uretrale.

All'esame colturale si può dimostrare la presenza del gonococco nel sangue.

Osservazione XXXII. — P... V..., di anni 27, da Roma, terrazziere. Nove mesi fa si è contagiato di blenorragia della quale non è mai guarito. Ricorre all'ospedale per linfoadeniti bilaterali suppurate.

La prova culturale del sangue dà luogo allo sviluppo di gonococco.

Osservazione XXXIII. — B... O..., di anni 19, da Roma, cameriere. Da quattro giorni blenorragia recidiva di una avuta un anno fa. Linfoadenite a destra.

L'esame colturale del sangue non dà luogo allo sviluppo di germi.

Osservazione XXXIV. — P... A..., di anni 29, da Velletri, pontarolo. Quattro anni fa si è contagiato per la prima volta di blenorragia che è guarita mediante opportune cure dopo alcuni giorni ed è stato sempre bene fino a venti giorni fa, quando si è infettato per la seconda volta di blenorragia che assunse presto carattere acutissimo. Da cinque giorni, linfoadeniti

inguinali già fuse che vengono subito incise e dànno esito a notevole quantità di pus.

Nella secrezione uretrale all'esame microscopico si rintracciano numerosi gonococchi.

Il sangue all'esame colturale si dimostra sterile.

Osservazione XXXV. — B... R..., di anni 16, da Frascati, cameriere. Contrasse blenorragia due mesi fa e non si è mai curato opportunamente. Da dieci giorni cistite.

All'esame microscopico della secrezione uretrale si rintraccia il gonococco.

L'esame colturale del sangue mette in evidenza in questo la presenza del gonococco.

Osservazione XXXVI. — S... A..., di anni 19, da Roma, donna di casa. Da due mesi ha vulvite, vaginite ed uretrite blenorragiche.

L'esame microscopico della secrezione mette in evidenza la presenza di gonococco in essa.

L'esame colturale mostra nel sangue la presenza del gonococco.

Osservazione XXXVII. — T... A..., di anni 20, da Tivoli, donna di casa. Da un mese circa vulvite, vaginite gonorroiche.

All'esame microscopico della secrezione si trovano numerosi gonococchi.

La coltura del gonococco dal sangue riesce negativa.

Osservazione XXXVIII. — C... V..., di anni 16, da Roma, prostituta. Da tre mesi vulvite, vaginite, uretrite blenorragiche.

L'esame colturale dimostra che il sangue è sterile.

Osservazione XXXIX. — S... G..., di anni 19, da Roma, casalinga. Da quattro mesi è incinta. Da un mese soffre negli organi genitali, uretrite, vulvite e vaginite.

L'esame microscopico della secrezione fa rilevare la presenza di numerosi gonococchi.

Il sangue non dà luogo, innestato sui terreni propizi di coltura, allo sviluppo di germe di sorta.

Osservazione XL. — S... C..., di anni 20, da Tolfa (Roma), prostituta. Da tre mesi vulvite, vaginite, uretrite blenorragiche. Gli innesti del sangue dànno luogo allo sviluppo di numerose colonie di gonococco.

Osservazione XLI. — G... C..., di anni 21, da Guadagnolo (Roma), donna di casa. Da due anni vaginite, metrite, ed uretrite blenorragica.

L'esame microscopico della secrezione mostra la presenza in essa del gonococco.

All'esame colturale il sangue dà luogo allo sviluppo di numerose colonie di gonococco.

Osservazione XLII. — D... G..., di anni 23, da Sonnino (Roma), cameriere. Otto mesi fa blenorragia e da dieci giorni orchiepididimite destra.

All'esame colturale si isola dal sangue il gonococco in coltura pura.

Osservazione XLIII. — M... A..., di anni 45, da Lugnano (Aquila), pontarolo. Da due mesi ha blenorragia uretrale e da sei giorni orchiepididimite destra.

L'esame colturale prova la esistenza nel sangue del gonococco.

Osservazione XLIV. — P... M..., di anni 41, da Corono Ausonio (Caserta), carrettiere. Da due mesi ha blenorragia che si è sempre mantenuta in forma acuta. Da cinque giorni orchiepididimite a destra.

La ricerca colturale del gonococco nel sangue riesce negativa.

Osservazione XLV. — M... G..., di anni 38, da Montenovo (Ancona), contadino. Sette anni fa contrasse blenorragia che si è riacutizzata varie volte. L'ultima riacutizzazione data da quindici giorni. Da sei giorni ha orchiepididimite a destra.

Dal sangue si riesce a coltivare il gonococco in coltura pura.

Osservazione XLVI. — R... G..., di anni 19, da Roma, falegname. Da sei mesi ha blenorragia che ha subìto varie riacutizzazioni. Da venti giorni orchiepididimite a destra.

Dal sangue si sviluppano numerose colonie di gonococco.

Osservazione XLVII. — V... A..., di anni 15, da Roma, portiere. Da tre mesi ha blenorragia in forma acuta, da dieci giorni orchiepididimite a destra.

L'esame colturale del sangue mostra in questo la presenza del gonococco.

Osservazione XLVIII. — A... C..., di anni 25, da Orvieto (Perugia), cameriere. Da un anno e mezzo è affetto da uretrite blenorragica che non è mai guarita nonostante le molte cure, viceversa s'è spesso riacutizzata anche per cause di scarsa importanza. L'ultima riacutizzazione data da quindici giorni. Da quattro giorni ha orchiepididimite.

Il sangue all'esame colturale non dà luogo allo sviluppo di germe di sorta.

Osservazione XLIX. — M... A..., di anni 21, da Mozzate (Como), cuoco, da un mese soffre di uretrite blenorragica, da dieci giorni ha orchiepididimite.

Dal sangue all'esame colturale si sviluppano numerose colonie di gonococco.

Osservazione L. — A... F..., di anni 21, da Ceprano (Roma), falegname. Un anno fa si è contagiato di blenorragia dalla quale credette di esserne guarito dopo tre mesi. Tre mesi fa ebbe un'altra blenorragia e da dieci giorni ha orchiepididimite a destra.

L'esame colturale del sangue ha dato luogo allo sviluppo di colonie di gonococco.

Osservazione LI. — Q... G..., di anni 18, da Veroli (Roma), falegname. Da tre mesi blenorragia, da due mesi orchiepididimite.

All'esame colturale del sangue si sviluppano colonie di gonococco.

Osservazione LII. — T... P..., di anni 34, da Fiastra (Macerata), fornaio. Da ventuno mesi ha uretrite blenorragica, da sette giorni orchiepididimite a destra.

Gli innesti del sangue rimangono sterili.

Osservazione LIII. — T... F..., di anni 26, da Acquapendente (Roma), da tre mesi blenorragia, da otto giorni orchiepididimite a destra.

L'esame colturale del sangue non dà luogo allo sviluppo di germi.

Osservazione LIV. — M... A..., di anni 19, da Roma. Da due mesi blenorragia, da cinque giorni orchiepididimite a destra.

All'esame colturale del sangue si sviluppa il gonococco.

Osservazione LV. — T... P..., di anni 21, da Alatri (Roma), contadino. Da due mesi blenorragia, da tre giorni orchiepididimite a destra.

L'esame colturale del sangue non dà luogo allo sviluppo di germe alcuno.

Osservazione LVI. — D... I..., di anni 44, da Tricati (Perugia), macellaio. Da due mesi blenorragia, da otto giorni orchiepididimite a destra.

All'esame colturale del sangue si sviluppano colonie di gonococco.

Osservazione LVII. — C... A..., di anni 23 da Gradoli (Roma), fornaio. Da venti giorni ha blenorragia, da quattordici giorni orchiepididimite a destra.

L'esame colturale del sangue dimostra in questo la presenza di gonococco.

OSSERVAZIONE LVIII. — E... S..., di anni 23, da Reggio Calabria, falegname. Due anni fa si è contagiato di blenorragia riacutizzatasi un anno fa e seguìta da orchiepididimite a destra. Si è nuovamente riacutizzata alcuni giorni fa e da quattro giorni ha orchiepididimite.

La prova colturale del sangue ha dato luogo allo sviluppo di numerose colonie di gonococco.

OSSERVAZIONE LIX. — C... P..., di anni 23, da Roma, fabbroferraio. Due mesi fa si è contagiato di blenorragia e da due giorni ha orchiepididimite a destra.

Dal sangue alla prova colturale non si sviluppa germe di sorta.

OSSERVAZIONE LX. — D... M..., di anni 42, da Montedinovo (Ascoli Piceno), venditore ambulante, due mesi fa si è contagiato di blenorragia, da sei giorni ha orchiepididimite.

L'esame microscopico del secreto uretrale fa rilevare in questo la presenza di numerosi gonococchi.

Alla prova colturale il sangue risulta sterile.

OSSERVAZIONE LXI. — B... I..., di anni 21, da Palermo, pittore. Da sei mesi ha blenorragia che si è riacutizzata due volte. Da dieci giorni orchiepididimite a destra.

L'esame colturale del sangue dimostra in questo la presenza del gonococco.

OSSERVAZIONE LXII. — B... A..., di anni 35, da Roma, muratore. Da tre anni ha blenorragia della quale non è mai guarito nonostante persistenti cure. Da tre mesi riacutizzazione del processo, da quindici giorni orchiepididimite a destra.

Gli innesti dal sangue dànno luogo allo sviluppo di numerose colonie di gonocco.

OSSERVAZIONE LXIII. — D... D..., di anni 48, da Montepulciano (Siena), usciere. Si è contagiato di blenorragia due mesi fa e mediante opportune cure ha visto scomparire la secrezione uretrale tanto che si è ritenuto guarito. Quindici giorni or sono orchiepididimite a destra. Da sette giorni diffusione all'altro lato.

L'esame colturale dimostra la presenza di gonococco nel sangue.

OSSERVAZIONE LXIV. — R... L..., di anni 30, Celano (Aquila), elettricista. Si è contagiato per la prima volta di blenorragia tre anni fa ed ha fatta una lunga cura di iniezioni endouretrali mediante la quale pare sia guarito completamente. Tre mesi fa il processo uretrale si è riacutizzato. Da cinque giorni ha orchiepididimite a sinistra.

L'esame microscopico della secrezione uretrale ha dimostrato in essa la presenza di gonococco.

Dal sangue si sviluppano all'esame colturale numerose colonie di gonococco.

OSSERVAZIONE LXV. — E... G..., di anni 18, da Roma, carbonaio. Un mese fa si è contagiato di blenorragia che ha assunto ben presto carattere acuto e che dura tuttavia in questa forma. Da venti giorni ha orchiepididimite a destra.

All'esame colturale del sangue si sviluppano numerose colonie di gonococco.

OSSERVAZIONE LXVI. — B... G..., di anni 22, da Roma, macellaio. Tre mesi fa si è contagiato di blenorragia. Da quindici giorni ha orchiepididimite a destra.

Dagli innesti del sangue si sviluppano numerose colonie di gonococco.

Osservazione LXVII. — B... N..., di anni 22, da Roma, macellaio. Da alcuni anni ha goccetta militare. Da quindici giorni orchiepididimite a destra.
L'esame colturale del sangue dà luogo allo sviluppo di numerosi gonococchi.

Riassumendo adunque questi risultati io ho potuto stabilire che in 67 casi di blenorragia uretrale acuta e cronica, accompagnata o meno a diffusione di contiguità o di continuità ben 39 volte ho potuto coltivare dal sangue il gonococco, cioè nel 58.20 % dei casi e soltanto 28 volte, nel 41.79 % cioè delle osservazioni, la ricerca è riuscita negativa. Ma queste cifre acquistano ancora più valore quando si studii un po' la casuistica su riportata e si prestano ad importantissime considerazioni.

Infatti in otto casi (Oss. da I a VIII) di blenorragia acuta datanti da 8 a 30 giorni in tutti la ricerca del gonococco nel sangue è riuscita negativa, nella osservazione XXXV che pure non datava che da 60 giorni ma che era accompagnata da una cistite l'esame culturale ha messo in evidenza la presenza del gonococco nel sangue. Nella uretrite blenorragica cronica in 19 casi ben 11 volte (57.89 %) ho coltivato il gonococco dal sangue ed in 8 casi (42.10 %) le colture fatte dal sangue sono rimaste sterili.

Quando poi alla uretrite si accompagnava restringimento, in quattro casi (Oss. XXVIII a XXXI) ho in tutti potuto coltivare dal sangue il cocco di Neisser. In tre casi (Oss. XXXII a XXXIV) in cui coll'uretrite coesistevano adeniti, due volte (66.66 %) ho isolato dal sangue il gonococco e soltanto una volta (43.33 %) la ricerca è stata infruttuosa.

In sei casi (Oss. XXXVI a XLI) di lesioni della vulva e della vagina, che si sogliono accompagnare ad uretrite blenorragica, in tre casi la ricerca ha dato risultato positivo e nell'altra metà negativo.

Un risultato molto importante mi pare quello ottenuto nelle ricerche in cui alla uretrite blenorragica si accompagnava epididimite uni- o bilaterale (Oss. XLII a LXVII). In 26 casi ho coltivato dal sangue ben 19 volte il gonococco (nel 73.07 %) e 7 volte soltanto (26.92 %) il sangue non ha dato luogo allo sviluppo del germe.

A spiegare ancora questi risultati negativi è uopo ricordare che essi furono ottenuti in individui affetti da orchioepididimite da 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 giorni, mentre i risultati positivi si sono ottenuti in individui che erano amm aati da 10 a 60 giorni e di questi solo quattro erano sofferenti rispettivamente da 5, 6, 8 giorni.

Ma v'ha di più: se per poco si tiene conto della anamnesi nei casi di uretrite blenorragica cronica nei quali nel sangue fu trovato il gonococco, si rileva che in ben 9 individui ha preceduto una forma blenorragica dell'epididimo.

Riassumendo ancora, ripeto: in individui con uretrite acuta no ho mai isolato il gonococco che ho invece potuto coltivare nel 57.89 % dei casi di uretrite cronica, in tutti i casi di uretrite cronica e restringimento uretrale,

nel 66.66 % dei casi di uretrite cronica e linfoadeniti; in un caso di uretrite e cistite acuta, nel 50 % dei casi di vulvite e vaginite, nel 73.07 % di uretrite con epididimite.

Come potere mettere d'accordo la frequenza colla quale si trova il gonococco nel sangue colla rarità dell complicanze metastatiche?

Nella pratica chirurgica non si suole fare sistematicamente (ed in molti casi non si può) l'esame batteriologico nelle forme infiammatorie, la maggior parte delle quali vengono curate ambulatoriamente, e tanto meno si suole fare l'esame culturale su terreno propizio allo sviluppo del cocco di Neisser. Quante quindi di quelle forme infiammatorie acute che sono prodotte dal gonococco circolante nel sangue vengono attribuite agli altri germi piogeni solo perchè questi sono associati a quello?

Non vediamo forse spesso insorgere dopo operazioni chirurgiche che sono state praticate con la più scrupolosa asepsi, delle suppurazioni ostinate che sogliamo sempre attribuire o al filo di catgut o a quello di seta, senza pensare che qualche volta forse potrebbero essere suppurazioni da fissazione del gonococco circolante nel sangue?

A parte ciò, una considerazione mi pare sufficiente a spiegare la relativa rarità delle complicanze blenorragiche. Non è a dimenticare che le lesioni del gonococco sono rarissimamente mortali e che anche le forme generalizzate le più gravi hanno per solito esito in guarigione: quindi è da ritenere che il gonococco è dotato di una virulenza non eccessiva, che si attenua anche per causa di poca importanza. A spiegar la rarità delle localizzazioni mi pare si possa pensare che il gonococco, pur trovando nel sangue le condizioni propizie alla sua vitalità non trovi invece le condizioni migliori al mantenimento della sua virulenza, quindi esso continua a vivere nel sangue ma (come nell'uretra) ha virulenza attenuata. Solo quando intervengono cause speciali si ha l'esaltamento della virulenza del germe e la localizzazione metastatica. Di questa ipotesi si trova appoggio nel fatto che in condizioni simili di vitalità e di virulenza il germe resta, e tante volte per tutta la vita dell'uomo, nell'uretra dove vive pur non dando sentore di sè, mentre basta talvolta un eccesso venereo, un eccesso alcoolico, uno sforzo corporeo, perchè esso esalti la sua virulenza e provochi le più tipiche forme blenorragiche uretrali.

Queste considerazioni mi paiono sufficienti a mettere in accordo la frequenza della sua presenza nel sangue con la rarità delle localizzazioni metastatiche.

Un'altra questione mi pare importante a stabilire: come mai il gonococco passa dall'uretra nel sangue.

Le mie ricerche non trovano una base anatomica (nè se ne può dare ad indagini simili); però la frequenza colla quale nelle forme di epididimite, di cistite, di restringimento uretrale si trova nel sangue il gonococco è là a provare che finchè le lesioni locali sono così superficiali da non aprire larga-

mente la via linfatica alla invasione del germe questo resta accantonato nell'uretra e i pochi cocchi che raggiungono la via linfatica vengono arrestati nelle glandole linfatiche; quando invece le lesioni sono così profonde da aprire largamente le vie linfatiche all'assorbimento o la virulenza del germe è tale da sopraffare la difesa delle glandole, esso passa nel sangue dove rimane nelle condizioni sopra dette.

BIBLIOGRAFIA.

1. NEISSER. *Ueber eine Gonorrheae eigenthuemliche Micrococcusform.* Centralbl f. die med. Wissenschaften. Juli, 1879, H. 28.
2. BUMM. *Der Mikroorganismus der gonorrhoischen Schleimhauterkrankungen.* « Gonococcus-Neisser ». Wiesbaden, Bergmann, 1882.
3. WERTHEIM. Deutsche med. Wochenschrift, 1891, H. 50; Arch. f. Gin. Bd. 42, 1892.
4. FAITOUT. *Des urétrites non gonococciennes.* Gazette des Hôpitaux, 25 janvier 1896, n. 11, p. 29.
5. FINGER. *La blenorragia degli organi sessuali e le sue complicazioni.* Ed. ital., Un. tip. edit., Torino, 1898, p. 12.
6. BOCKHART. *Beitrag zur Aetiologie und Pathologie des Harnroehrentrippers.* Vierteljahresschrift f. Derm. und Syph., 1883, Bd. X.
7. BUMM. *Nach Untersuchungen beim Weibe und an der Kongiunktiva der Neugeborenen.* Wiesbaden, 1885.
8. TOUTON. *Ueber Folliculitis praeputialis et paraurethralis gonorrhoica.* Archiv. f. Derm. und Syph., 1889, S. 29. *Weitere Beitraege zur Lehre von der gonorrhoischen Erkrankung der Talgdruesen am Penis nebst Bemerkungen zur Pathologie des gonorrhoischen Processes.* Berliner klin. Wochenschrift, 1892, H. 51.
9. DINKLER. *Zwei Faelle von Ulcus perforans corneae nach Conjiunctivaltripper.* V. Graefe's Archiv f. Ophtalm., Bd. XLI, H. 3.
10. BURCI. *Contributo allo studio delle sinoviti articolari blenorragiche.* Giornale italiano di malattie veneree e della pelle, 1894, fasc. II, p. 157.
11. SÉE. *Le gonocoque.* Thèse de Paris, 1896, p. 158.
12. SOUPLET. *La blénorragie maladie générale.* Thèse de Paris, 1893.
13. TREKAKI. *De la fièvre dans la blénorrhagie aigüe.* Presse méd., 1 déc. 1894.
14. BALZER et SOUPLET. Annales de dermatologie, 1892.
15. VENTURI. *Psicopatia blenorragica.* La Riforma Medica, 1894, n. 95 e 96, pp. 230-243.
16. PETRONE. *Sulla natura parassitaria dell'artrite blenorragica.* Rivista clinica, Bologna, febbraio, 1883.
17. KAMMERER. *Ueber gonocochoische Gelenkentzuendung.* Centralblatt f. Chirurgie, 1884, S. 49.
18. HÖRTELOUP. *Arthrite gonorroïque.* Gazette des Hôpitaux, 31 octobre 1885, p. 104.
19. WYSZEMIRSKI citato da BOSE. *Le gonocoque.* Thèse de Montpellier, 1893.
20. HALL. *The gonococcus in a case of gonorrheal arthritis.* New-York. med. Journal, 1886, p. 335.
21. SMIRNOFF. *Zur Aetiologie des gonorroischen Arthritis.* Wratch 1886, 31. Vierteljahresschrift f. Derm., 1887.
22. BERGMANN et BUMM citati da SOUPLET, l. c.
23. HARTLEY citato da SÉE, l. c.
24. DEUTSCHMANN. *Arthritis blenorrhoica.* Alb. f. Gräfes Archiv f. Ophtalm., 1890, S. 109, Bd. XXXIII, H. I.
25. LINDMANN. *Beitrag zur Augenheilkunde,* 1842, S. 31.
26. STERN. *Zur Casuistik der blenorrhagischen Complicationen.* Muenchn. med. Wochenschrift, 1892, H. 49.
27. HAUSHALTER. *Rhumatisme blénorragique chez le nouveau-né.* Arch. clin. de Bordeaux, T. IV, n. 11, p. 495. Comunicazione al II Congresso francese di Medicina. Bordeaux, 1895.

28. RENDU. *Arthrite blénorrhagique suppurée du genou.* Soc. méd. des Hôpitaux, 30 mars, 1893.

29. HOCK. Wiener klin. Wochenschrift, 12 dicembre 1893, Bd. VI, S. 736. Società di dermatologia di Vienna, 8 nov. 1893.

30. FINGER, GHON und SCLAGENHAUFER. Archiv f. Derm. und Syph., 1894, Bd. XXVIII, S. 330.

31. NEISSER E. Deutsche med. Wochenschr., 12 aprile 1894. H. 15, S. 335.

32. BORDONI-UFFREDDUZZI. XXI Congresso internazionale di medicina, Roma, 1894.

33. MANLEY. *Gonorrheal arthitritis, with notes of cases.* The American Journal of med. Sc., t. CVIII, 267, p. 27, 1894.

34. BURCI. *Contributo allo studio delle sinoviti articolari blenorragiche.* Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle, 1894, fasc. II, p. 157.

35. RESPIGHI e BURCI. *Contributo alla interpretazione della patogenesi delle sinoviti articolari blenorragiche.* Lo Sperimentale, anno XLVIII. Sez. Clin., fasc. 22.

36. GRIFFON. *Arthrites suppurées à gonocoques chez un nouveau-né.* Presse méd. 1896, n. 14, 19 févr., p. 88.

37. FIESSINGER. *Des pyarthroses blénorrhagiques bénignes.* Journ. des praticiens, 3 oct. 1908.

38. HASLUND. *Beitrag zur Pathogenese des gonorrhoischen Rheumatismus.* Vierteljahresschrift fuer Derm. und Syph., 1884, H. 3, U. 4.

39. GUYON et JANET. *Arthritis et hidrocele blénorrhagiques sans gonocoques.* Annales des maladies des organes génito-urinaires, 1889, n. 11.

40. STANZIALE. *Ricerche batteriologiche e sperimentali su di un caso di artrite gonorroica e sullo stato attuale della patogenesi di questa affezione.* Gazzetta degli Ospedali, 11 febbr. 1893.

41. JACQUET. *Recherches de clinique et de bactériologie sur le rhumatisme blénorragique.* Annales des derm., 1892, p. 685.

42. LEGRAIN et LEGAY. *Sur un cas d'uréthrite sans gonocoques avec complication d'épididymite.* Annales des maladies des organes génito-urinaires, oct. 1891.

43. GUIARD. *Les complications locales et générales de la blénorrhagie.* Paris, Rueff et C. éditeurs, 1898.

44. JEANSELME. Annales de dermathologie, 1895, p. 528.

45. DUPRÉ citato da SEE, l. c.

47. TOLLEMER et MACAIGNE. *Synovite tendineuse suppurée à gonocoques.* Revue de Méd., t. XIII, p. 990, 1893.

47. JACOBI u. GOLDMANN. Beitraege zur klin. Chir., Bd. XII, H. 3, S 827, 1894.

48. CHIAISO e ISNARDI. *Sopra un caso di reumatismo blenorragico con complicazioni vescicali in una ragazzina di 10 anni.* Giorn. della R. Accademia medica di Torino, 1894, p. 93.

49. MAZZA. Giorn. della R. Accademia Med. di Torino, 1894, p. 180.

50. SAHLI. *Die Neisserschen Microkokken in einer Hautmetastase blenorrhoischen Ursprung.* Medic. pharm. Bezirks Verein von Bern. Correspondenzblatt fuer Schweizer Aerzte, Bd. XVII, H. 16, S. 496, 1887.

51. LANG u. PALTAUF. Archiv f. Derm u. Syph., Bd. XXV, S. 330, 1893.

52. HORVITZ. Wiener klin. Wochenschr., Bd. VI, H. 4, S. 59, 1893.

53. BUJWID. Centralblatt f. Bakter. u. Parass., 1895, H. 4, 15, S. 435.

54. HOCHMANN. Deutsche med. Wochenschr., 1895, H. 51, S. 863.

55. CHAUFFARD. *Myosite blénorrhagique.* Journ. des praticiens, 14 sept. 1907.

56. CHVETZ. *Phlegmon métastatique blénorrhagique.* Journ. russe des mal. vén. et cutan., août 1906; Annales des maladies des organes génito-urinaires, 1908, n. 2, p. 160.

57. WINTERBERG. *Festschrift zum 25 Iaehr. Jub. d. Vereins deutscher Aerzte zu S. Francisco,* 1894, 8, 40.

58 FINGER, GHON und SCHLAGENHAUFER. Archiv. f. Derm. u. Syph., 1895, Bd. XXXIII, S. 141.

59. THAYER et BLUMER. *Endocardite ulcéreuse blénorrhagique.* Arch. de Méd. expér., t. VIII, H. 6, p. 71, 1895.

60. MIKAELIS. *Ueber Endocarditis gonorrhoica.* Deutsche med. Wochenschr, 1893.
Ueber einen neuen Fall von Endokarditis gonorrhoica. Zeitschr. f. klin. med. Wochenschr., 1896.

61. THAYER and LAZEAR. *A second case of gonorrhoeal septicoemia and ulcerative endocarditis with observations repose the cardiac complications of gonorrhoea.* The Journ. of exper. med., 1899, vol. VI, p. 81.
62. LENHARTZ. *Ueber acute ulzerose Endokarditis.* Muenchn. med. Wochenschr., 1893.
63. LOEB. *Ueber Endokarditis gonorrhoica.* Archiv. f. klin. Med., Bd. 65, S. 411.
64. UGOLINI. *Su di un caso di endocardite gonococcica.* Bollettino della R. Accad. medica di Roma, anno XXI, fasc. VIII, 1895.
65. WILD et FAURE-BEAULIEU. *Endocardite blénorrhagique.* Bullett. de la Soc. Méd. des Hôpitaux, 1905, p. 613, séance du 30 juin.
FULCI. *Intorno la esistenza di un'endocardite da tossine batteriche.* Policlinico, sez. Medica, 1908.
67. MARTEL. Thèse de Paris, 1887.
68. TEDENAT. *In Stratigopoulus.* Thèse de Montpellier, 1888.
69. VOSS. *Trombophlèbite blénorrhagique.* Jurnal russe des mal. vén. et cut., août 1906.
70. PAYENNEVILLE. *De la phlébite et trombophlébite blénorrhagique des veines de la verge.* Annales des maladies des organes génito-urinaires, 1908, n. 8, p. 600,
71. ROUFFART. *Appendicite par extension de lésions blénorrhagiques.* Annales de la Société belge de chirurgie, avril 1906.
72. MAUCLAIRE. Société de pédiatrie de Paris, 1904.
73. HEWES. *Two cases of gonorrheal rheumatism with specific bact. organism in the blood.* Boston medical and surgical Journal, 1894, vol. XXXI, p. 515.
74. MONCORVO. Médecine infantile, 15 juillet 1894.
75. JULLIEN et SIBUT. Association française d'urologie, 1897.
76. AHMANN. *Zur Frage von den gonorrhoischen Allgemein-Infection.* Archiv für Dermat., Syph., 1897, Bd. XXIV, S. 995.
77. COLOMBINI. *Bakteriologische und experimentelle Untersuchungen ueber eine merkwuerdigen Fall von allgemeiner gonorrhoischen Infection.* Centralblatt f. Bakter., 1898, Bd. XXIV, S. 995.
78. PANICHI. *Due casi di gonococcemia.* La Settimana medica, 1899, agosto, n. 34, p. 397.
79. BJELOGOWY. Bönnissche Gazzette, 1899, H. 4, citato da LAUTIER. *La recherche du gonocoque dans le sang des blénorrhagiques.* Thèse de Bordeaux, 1907.
80. DOLERIS. Société d'obstétrique, de gynécologie et de pédiatrie de Paris, 1er juin 1900.
81. BERTRAND citato da LAUTIER, l. c.
82. PROCHASKA. *Ueber die gonorrhoische Allgemein-Infection.* Archiv. f. pathol. Anatomie, Bd. CLXIV, S. 492.
83. UNGER. *Gonocokken im Blute bei gonorrhoischen Polyarthritis.* Deutsche mediz. Wochenschrift, 1901, S. 981.
84. BARBIANI. *La gonococcemia.* Giornale italiano delle malattie ven. e della pelle, 1902.
85. DIGGELMANN. *Ueber Gonokokken im Blute bei Polyartritis gonorrhoica.* Inaugural Dissertation. Zürich, 1902.
86. HARRIS and JOHNSON. John Hopkin's Hospital Bullettin, 1902, p. 236.
87. SILVESTRINI. *Poliartrite, endocardite, setticemia gonococcica.* Rivista critica di clinica medica, 1903, n. 25, p. 385.
88. BRESSEL. *Ein Fall von Gonokokkenpneumonie.* München Med. Wochenschr., 1903, S. 562.
89. KRAUSE. *Zwei Faelle von Gonokokkensepsis mit Nachweis der Gonokokken im Blute bei Lebzeiten der Patienten.* Berliner klin. Wochenschr., 1904.
90. WITHINGTON. *A case of malignant endocarditis with recovery.* Boston medical and surgical Journal, 1904, vol. CLI, p. 99.
91. ACHARD. Bulletin et mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux, 1905, séance 30 juin, p. 619.
92. GRIXONI. Nuova rivista clinica terapeutica, ottobre 1905.
93. PROCHASKA. *Bakteriologische Untersuchungen bei gonorrhoischen Allgemein-Infectionen.* Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. LXXXIII, S. 184, 1905.
94. WYNN. *General gonorrheal infection.* The Lancet, 1905, p. 352.
95. THAYER. *On gonorrheal septicemia and endocarditis.* American Journal of medical Sciences, 1905, vol. CXIII, p. 751.
96. BUSQUET riferito da LAUTIER, l. c.

97. AUBERT. *Absence des gonococci dans l'harthrite blénorrhagique.* Le Bulletin médical, 1887, n. 50.

98. TRAPEZNIKOFF. *Die Untersuchungen des Blutes auf Gonokokken.* Jahresbericht path. Mikroorg.. 1892.

99. FINGER, GHON u. SCHLAGENHAUFER, l. c.

100. GOUGET. *Un cas d'arthrite blénorrhagique.* Presse méd. de 1895, p. 486.

101. GRIFFON. *Arthrite suppurée à gonocoques.* Presse médicale, 1896.

102. WERZHBITSKI. Voyenne méd. Journ. St.-Pétersburg, 1897.

103. BOINET. *Manifestations spinales d'origine blénorrhagique.* Presse méd. 1899.

104. BERG. *Pyelonepҏhitis and ulcerative endocarditis as a complication of gonorrhea.* Medical Record, 1899.

105. ORO. *Contribuzioni alla patogenesi del processo blenorragico con speciale riguardo alla cura delle complicanze a distanza.* Giornale internazionale delle Scienze med., anno 1902, vol. XXIV.

106. MILHIT et TANON. *Gonocoque et méningonocoque.* La Presse médicale, 15 janvier 1908.

107. KOHLE et HETSCH. *Batteriologia sperimentale e malattie infettive.* Ed. ital., Milano, 1908, p. 286.

108. DIEULAFOY. Clinique médic. de l'Hôtel-Dieu de Paris, 1909, p. 184.

109. BUMM. *Der Mikroorganismus der gonorrhoischen Schleimhauterkrankungen « Gonoroccus-Neisser ».* Wiesbaden, Bergmann, 1885, S. 132.

110. FINGER. *La blenorragia degli organi sessuali e le sue complicazioni.* Ed. ital., Torino, 1898, p. 21.

111. NOGUES. *Guérison spontanée de la blénorrhagie au cours d'une pyrexie aiguë.* Annales des maladies des organes génito-urinaires, XXV, 1906, n. 17, p. 1228.

112. DENIS et ZESAS. *La phlébite blénorrhagique.* Archives générales de chirurgie, 15 juillet 1909.

113. CAMPBELL. New York medical Journal, 22 nov. 1908.

114. STURGES. Medical Record, 8 maggio 1905.

115. TEDÈNAT. *Accès du rein à gonocoque.* Annales des maladies des organes génito-urinaires, XXV, 1907, n. 16, p. 1215.

II.

OSPEDALE CIVILE DI BRESCIA — SEZIONE CHIRURGICA

diretta dal primario cav. dott. GIULIO FILIPPINI

Ricerche istologiche e batteriologiche sul metodo di Grössich

per il dott. ANTONIO DUSE, assistente.

Alle numerose relazioni cliniche che mettono sempre più in evidenza l'alto valore pratico del procedimento di Grössich per la disinfezione del campo operatorio, non fanno riscontro che scarse ricerche di laboratorio dirette a studiare la penetrazione dell'iodio negli strati della pelle e a determinarne il potere disinfettante sui germi che vi sono contenuti.

Per quanto il criterio empirico sia prezioso per il pratico, non si può d'altra parte disconoscere quanto sieno interessanti le indagini scientifiche,

che elevano la dignità del metodo facendo conoscere le precise condizioni di asepsi che si possono raggiungere colla sua applicazione, in confronto di quelle che si conseguono con altri procedimenti. Solo per questa via sarà possibile di affermare o di negare una superiorità del processo di Grössich alla tintura di iodio sugli altri metodi che hanno comuni con esso i pregi della semplicità e della rapidità di esecuzione, come quelli di V. Brunn, V. Herrf, Heussner, Schumburg, Grassmann, Zabloudowsky, ecc. (1).

Tale è appunto la scopo delle mie ricerche istologiche e batteriologiche sulle quali brevemente riferisco.

***

In una prima serie di osservazioni ho studiato istologicamente l'asserzione fondamentale di Grössich « che le lavature preventive della pelle con acqua e sapone, anzichè assicurare una migliore disinfezione della pelle che venga successivamente trattata con la tintura di iodio, impediscono la penetrazione della tintura stessa, rendendone meno profonda e perciò meno efficace l'azione sui germi » (2).

Fin dallo scorso anno, Walther (3) ha comunicato alla Società di chirurgia di Parigi i risultati delle ricerche istituite a questo stesso scopo dal suo interno Touraine, impregnando la pelle previamente trattata con la tintura di iodio per mezzo del nitrato d'argento. Nei suoi preparati, di cui ha presentato le fotografie, si vedevano due bande nere di granulazioni amorfe, l'una sopra tutta l'estensione dello strato *disjunctum*, l'altra in corrispondenza delle cellule dello strato basale e delle due o tre assise più profonde dello strato di Malpighi. Altre granulazioni apparivano all'interno delle ghiandole sebacee, alla periferia dei follicoli piliferi e fra i fasci del connettivo dermico. Invece nella pelle prima lavata con acqua e sapone e poi pennellata con la tintura di iodio, le granulazioni erano meno profonde e formavano ammassi più o meno densi. Walther ha interpretato tali granulazioni come ioduro d'argento prodottosi per la reazione dello iodio col sale metallico di cui aveva impregnato i pezzi, ed ha creduto di poter stabilire in base ad esse la penetrazione dell'iodio, raggiungendo in tal modo la dimostrazione dell'importante questione.

Io ho ripetuto le sue esperienze impregnando dei piccoli pezzi di pelle, che era stata disinfettata col metodo di Grössich, con soluzioni acquose ed

(1) Duse. *I nuovi metodi di disinfezione della pelle.* Clinica chirurgica, 1910.

(2) Grössich. *Eine neue Sterilisirungsmethode des Haut bei Operationen* Zentralblatt für Chirurgie. 31 ottobre 1908, n. 44.

(3) Walther. *Sur la stérilisation de la peau par la teinture d'iode.* Bull. et mém. de la Soc. de Chir. Séance du 24 mars 1909.

alcooliche di nitrato d'argento a varie concentrazioni ed al riparo della luce ed ho ottenuto costantemente le granulazioni nere colle disposizioni descritte dal Walther.

Però nelle prove di controllo su pelle che non aveva subìto previamente alcun trattamento iodico, ho ottenuto sempre la formazione di granulazioni di identico aspetto: evidentemente l'iodio era affatto estraneo alla loro formazione. Le reazioni istochimiche confermarono tale fatto: poichè mentre i granuli neri persistevano intatti se sottoposti all'azione dell'ammoniaca o di una soluzione al 2 % di iposolfito sodico, scomparivano invece rapidamente se trattati anche per breve tempo con una soluzione al ½ % di permanganato potassico acidulata con poche goccie di acido solforico. Tale comportamento mentre esclude con sicurezza l'ioduro d'argento, ci dimostra che le granulazioni studiate sono costituite da argento ridotto.

E' noto che taluni elementi della pelle riducono e fissano in modo elettivo i sali d'argento: tali elementi sono le cellule di Langerhans (1), le cellule pigmentifere, le cellule cromatofore interepiteliali e le così dette « pigmentzellen pigmentfrei » [Merkel (2), Bizzozzero (3)], che hanno sede appunto nell'epidermide e negli strati più superficiali del derma, vicino allo strato basale. Le granulazioni di Walther sono con ogni verosimiglianza in dipendenza di questi elementi e non sono prodotte da precipitazione d'argento da parte dell'iodio. La minore chiarezza di esse, riscontrata nei preparati previamente lavati, si spiega col fatto che le particelle di acqua e sapone rendono più imperfetta la penetrazione della soluzione argentica e meno chiara la sua reazione cogli elementi specifici.

Avendo trovato che il metodo dell'impregnazione metallica non si prestava al riconoscimento dell'iodio negli strati della pelle, mi rivolsi con miglior successo ai preparati per congelamento. Col microtomo congelatore ottenni sottili sezioni di pelle che aveva subìto i vari trattamenti di disinfezione all'iodio e su queste potei eseguire le ricerche microchimiche atte a riconoscere il metalloide. Constatai subito che la pelle iodata non dava le caratteristiche reazioni colorate dell'iodio libero (salda d'amido, solfuro di carbonio, cloroformio): esso quindi era entrato nella pelle in combinazione: è nota difatti la grande affinità chimica dell'iodio colle sostanze albuminoidi e coi corpi grassi non saturi coi quali dà dei composti chimici ben definiti. Però i reagenti atti a metterlo in evidenza da queste combinazioni (acidi inorganici) non si prestano ad uno studio della sua distribuzione disgregando la molecola organica e spostando i fini rapporti istologici. Perciò, per necessità tecniche, per

---

(1) Langerhans. Virch. Arch., 1868, Bd. 44.
(2) Merkel. Arch. f. mikr. Anat., 1875.
(3) Bizzozzero. Arch. per le Scienze mediche, 1906.

valutare la maggiore o minore penetrazione dell'iodio dovetti ricorrere al criterio della colorazione. L'iodio difatti, penetrando nella pelle dà origine a composti colorati, che formano nelle sezioni ottenute col congelamento una zona giallastra più o meno spessa a livello degli strati più superficiali di essa.

Osservando in tale maniera sezioni di pelle trattata col processo originale di Grössich, cioè senza preventiva lavatura, trovai che la zona colorata si estendeva per tutta l'altezza dell'epidermide, compreso lo strato basale: a livello degli infundiboli piliferi si affondava per breve tratto in essi, comprendendo l'orifizio di sbocco delle ghiandole sebacee e penetrando talora anche nell'interno di esse: delle ghiandole sudoripare invece, non appariva colorata che la porzione intraepiteliale del condotto escretore. Non vidi mai la colorazione estendersi agli strati del derma.

Nella pelle previamente lavata con acqua e sapone la zona colorata si estendeva bensì a tutto lo spessore dell'epidermide, ma si arrestava all'orificio di emergenza dei peli senza arrivare fino alle ghiandole sebacee.

In base a queste osservazioni che mi sembrano acquistare un valore decisivo essendosi eliminato qualsiasi artificio per mettere in evidenza l'iodio, mi sembra istologicamente dimostrato quanto Grössich ha affermato riguardo ad una minore penetrazione dell'iodio nella pelle, quando questa sia stata preventivamente lavata con acqua e sapone.

* * *

Il secondo ordine di ricerche fu diretto a studiare il potere sterilizzante, sui germi della pelle, della tintura di iodio applicata secondo il metodo originale di Grössich.

A questo scopo prelevavo sistematicamente dal campo operativo al principio dell'operazione un lembetto di pelle, della superficie di circa mezzo centimetro quadrato comprendente tutti gli strati fino al cellulare sottocutaneo e lo seminavo immediatamente in un tubo di brodo che ponevo in termostato a 37°. L'osservazione era ritenuta definitiva dopo 8 giorni di permanenza nella stufa. Nel frattempo procedevo ai trapianti di cui dirò più avanti.

A titolo di confronto seminavo contemporaneamente colle stesse modalità qualche pezzettino di pelle preparata col metodo classico di Fürbringer (acqua, sapone, sublimato e alcool) o col metodo di Grössich a cui avevo fatto precedere un lavaggio con acqua e sapone.

I risultati di queste semine, colle altre indicazioni necessarie ad una esatta valutazione di esse, sono riassunti nella seguente tabella:

TABELLA I.

Semine in brodo di pelle prelevata dal campo operativo dopo trattamento con uno dei tre metodi seguenti: Fürbringer (F.), *Grössich* (G.), *Grössich previa lavatura* (G. l.).

Num. d'ordine	Iniziali	Operazione	Metodo di disinfezione	Decorso	Risultato della semina	Osservazioni
1	G. A. . . .	Ernia inguinale	G. l.	Asettico	—	Preesisteva follicolite.
2	P. A. . . .	Id.	G. l.	Id.	—	
3	B. A. . . .	Flemmone ligneo . . .	G.	Id.	+	
4	B. E. . . .	Ernia diretta	F.	Id.	—	
5	A. E. . . .	Ernia inguinale	G. l.	Id.	—	
6	M. M. . .	Id.	G.	Id.	+	
7	M. G. . . .	Id.	G.	Id.	—	
8	F. A. . . .	Id.	G. l.	Id.	—	
9	R. S. . . .	Id.	G. l.	Id.	—	
10	N. G. . . .	Ernia strozzata	G. l.	Id.	—	Pelle molto sudicia.
11	M. G. . . .	Ernia inguinale	G. l.	Id.	—	
12	R. A. . .	Id.	G.	Id.	+	
13	O. A. . . .	Id.	G.	Id.	+	
14	P. L . . .	Cancro mammella. . .	G. l.	Id.	+	
15	V. G. . . .	Ernia inguinale. . . .	G.	Id.	+	
16	R. G. . . .	Id.	G.	Id.	+	
17	B. P. . . .	Id.	G.	Id.	—	
18	V. G. . . .	Orchiectomia	G.	Id.	+	
19	D. A. . . .	Ernia strozzata	G.	Id.	—	
20	F. G. . . .	Gastroenteroanastomosi	F.	Id.	+	
21	Z. G. . . .	Ernia inguinale	G.	Id.	—	
22	S. F. . . .	Lipoma spalla	G.	Id.	—	
23	R. I. . . .	Ernia strozzata	G.	Id.	—	Pelle molto sudicia.
24	M. A. . .	Ernia inguinale	G.	Id.	—	
25	R. P. . . .	Id.	G. l.	Id.	+	
26	F. G. . . .	Id.	G. l.	Id.	—	
27	P. P. . . .	Id.	G.	Id.	—	
28	C. G. . . .	Id.	G. l.	Id.	+	
29	A. G. . . .	Id.	G. l.	Id.	+	

Segue Tabella I.

Semine in brodo di pelle prelevata dal campo operativo dopo trattamento con uno dei tre metodi seguenti: Fürbringer (F.), *Grössich* (G.), *Grössich previa lavatura* (G. l.).

Num. d'ordine	Iniziali	Operazione	Metodo di disinfezione	Decorso	Risultato della semina	Osservazioni
30	P. P. . . .	Orchiectomia	G.	Asettico	—	Esisteva un seno suppurante.
31	P. A. . . .	Ernia strozzata	G.	Id.	+	
32	Z. G. . . .	Ernia inguinale	G.	Id.	—	
33	F. R. . . .	Id.	G.	Id.	—	
34	M. P. . . .	Id.	G.	Id.	—	
35	B. C. . . .	Id.	G.	Id.	—	
36	P. C. . . .	Id.	G.	Id.	+	
37	G. D. . . .	Id.	F.	Id.	+	
38	P. C. . . .	Id.	F.	Id.	+	
39	M. C. . . .	Id.	F.	Id.	—	
40	F. L. . . .	Ernia strozzata	G.	Id.	+	
41	B. G. . . .	Ernia inguinale	G.	Id.	—	
42	Z. V. . . .	Laparotomia esplorativa	F.	Id.	+	
43	O. M. . . .	Ernia inguinale	G.	Id.	—	
44	F. P. . . .	Ernia strozzata	G.	Id.	+	Preesisteva follicolite.
45	F. B. . . .	Ernia inguinale	G.	Id.	—	
46	B. S. . . .	Id.	G.	Id.	+	
47	C. L. . . .	Orchiectomia	G.	Id.	—	
48	C. G. . . .	Laparotomia	F.	Id.	+	
49	P. D. . . .	Amputazione del seno.	G.	Id.	—	Preesistevano due ulceri suppuranti.
50	C. G. . . .	Ernia crurale	G.	Id.	+	
51	F. G. . . .	Ernia inguinale	F.	Id.	+	
52	C. T. . . .	Ernia strozzata	F.	Id.	—	
53	P. L. . . .	Ernia inguinale	G.	Id.	+	
54	B. C. . . .	Id.	G.	Id.	+	
55	P. G. . . .	Ernia strozzata	G. l.	Id.	+	
56	B. V. . . .	Ernia inguinale	G.	Id.	—	
57	B. V. . . .	Id.	G.	Id.	—	

Segue Tabella I.

Semine in brodo di pelle prelevata dal campo operativo dopo trattamento con uno dei tre metodi seguenti: Fürbringer (F.), *Grössich* (G.), *Grössich previa lavatura* (G. l.).

Num. d'ordine	Iniziali	Operazione	Metodo di disinfezione	Decorso	Risultato della semina	Osservazioni
58	F. G. . . .	Ernia inguinale	G.	Asettico	—	
59	V. S. . . .	Id.	G.	Id.	+	Leggera raccolta di siero corpuscolato.
60	M. L. . . .	Id.	G.	Id.	+	
61	R. A. . . .	Ernia ombelicale . . .	F.	Id.	+	
62	B. R. . . .	Id.	F.	Id.	—	
63	M. F. . . .	Svuotamento ascella. .	G.	Id.	+	
64	M. M. . .	Amputazione del seno.	F.	Id.	—	
65	M. F. . . .	Ernia inguinale	G.	Id.	+	
66	P. M. . . .	Id.	G.	Id.	+	
67	T. F. . . .	Id.	G.	Id.	—	
68	M. V. . . .	Id.	G.	Id.	—	
69	S. G. . . .	Id.	G.	Id.	+	
70	B. G. . . .	Id.	G.	Id.	—	
71	A. A. . . .	Id.	G.	Id.	+	
72	C. F. . . .	Id.	G.	Id.	—	
73	B. C. . . .	Id.	G.	Id.	—	
74	C. G. . . .	Id.	G.	Id.	+	
75	G. G. . . .	Id.	G.	Id.	—	
76	A. D. . . .	Laparotomia	G.	Id.	—	
77	B. G. . . .	Ernia inguinale	G.	Id.	—	
78	G. C. . . .	Orchiectomia	G.	Id.	+	
79	V. F. . . .	Ernia inguinale	G.	Id.	—	
80	S. V. . . .	Id. crurale	G.	Id.	+	
81	O. N. . . .	Cisti del seno.	F.	Id.	+	
82	L. M. . . .	Amputazione del seno.	F.	Id.	—	
83	F. A. . . .	Ernia inguinale	G.	Id.	—	

Segue TABELLA I.

Semine in brodo di pelle prelevata dal campo operativo dopo trattamento con uno dei tre metodi seguenti: Fürbringer (F.), *Grössich* (G.), *Grössich previa lavatura* (G. l.).

Num. d'ordine	Iniziali	Operazione	Metodo di disinfezione	Decorso	Risultato della semina	Osservazioni
84	G. D....	Amputazione coscia . .	G.	Asettico	+	
85	B. A....	Disarticolazione omero.	G.	Id.	+	
86	Z. G....	Ernia inguinale	G.	Id.	—	
87	T. P....	Id.	G.	Id.	—	
88	B. B....	Sutura nervo mediano.	G.	Id.	+	
89	B. A....	Ernia inguinale	G.	Id.	—	
90	R. F....	Ernia strozzata	G.	Id.	—	
91	B. B....	Ernia inguinale	G.	Id.	+	
92	P. C....	Id.	G.	Id.	+	
93	Z. C....	Id.	G.	Id.	—	
94	B. G....	Id.	G.	Id.	+	
95	P. G....	Id.	G.	Id.	—	

Confrontando, in base alla tabella, il risultato delle semine eseguite con lembetti di pelle trattata secondo i tre diversi metodi di disinfezione, otteniamo:

Metodo di Fürbringer	Semine	14	casi sterili	6	cioè il	43 %
Id. di Grössich	»	69	»	38	»	55 %
Id. di Grössich previa lavatura .	»	12	»	7	»	58 %

Da queste cifre emergono chiaramente alcuni fatti salienti: in primo luogo che anche il procedimento di Grössich, a somiglianza di quello che si verifica per gli altri metodi, è ben lontano dall'assicurare quella sterilità assoluta della pelle, nel senso batteriologico della parola, che sarebbe un fattore di sicurezza ideale nel campo della chirurgia asettica. Però la percentuale di casi in cui fu raggiunta una completa sterilizzazione se non è superiore è per lo meno uguale a quella che si può ottenere adottando i processi classici di disinfezione. In secondo luogo possiamo dedurre che facendo precedere all'applicazione della tintura di iodio un lavaggio della pelle con acqua e sapone, i risultati dell'esame batteriologico non si alterano notevolmente in confronto di quelli che si ottengono applicando il metodo originale.

A rendere più profonda la conoscenza del metodo ho ritenuto interessante procedere alla identificazione dei ceppi batterici sviluppati nelle semine e alla determinazione della loro virulenza.

Perciò, ottenuto un buon sviluppo nel brodo culturale, ho eseguito caso per caso successivi isolamenti in agar glicerinato e in gelatina, istituendo al tempo stesso ricerche batterioscopiche dirette a studiare i caratteri morfologici dei germi isolati: (forma, dimensioni, mobilità, presenza di spore, resistenza al Gram). In fine inoculavo nel peritoneo di una cavia e sotto la cute di un coniglio circa ½ cmc. di brodocultura ricca di sviluppo batterico, tenendo l'animale in osservazione per una quindicina di giorni. Dopo di che riunendo i caratteri morfologici, culturali e biologici potevo arrivare, se non ad una esatta determinazione della specie, almeno a quella del genere isolato, di cui avevo per di più stabilita la virulenza.

I risultati ottenuti sono esposti nella tabella seguente.

TABELLA II.

Identificazione delle specie batteriche sviluppatesi nelle semine indicate nella tabella I e determinazione della loro virulenza.

Numero della semina	Metodo di disinfezione	Genere e specie del germe	Inoculazione nella cavia e coniglio
3	G.	*Bacillus subtilis*	Indifferente.
6	G.	*Streptococcus pyogenes*	Ascesso sottocutaneo nel coniglio.
12	G.	Genere *micrococcus*	Indifferente.
13	G.	*Proteus vulgaris*.	Id.
14	G.l.	Gruppo del *coli* associato ad un cocco	Id.
15	G.	*Bacterium mycoides*	Id.
16	G.	*Bacillus subtilis*	Id.
18	G.	*Bacillus mesentericus*	Id.
20	F.	*Bacterium coli commune*	Cavia morta in 24 ore.
25	G.l.	*Proteus vulgaris*.	Scarsa reazione sottocutanea nel coniglio.
28	G.l.	*Bacterium mesentericus*	Indifferente.
29	G.l.	*Id.*	Id.
31	G.	Genere *micrococcus*	Id.
36	G.	Genere *streptococcus*.	Id.
37	F.	*Sarcina* associata al *coli*	Id.
38	F.	Genere *micrococcus*	Id.

Segue Tabella II.

Identificazione delle specie batteriche sviluppatesi nelle semine indicate nella tabella I e determinazione della loro virulenza.

Numero della semina	Metodo di disinfezione	Genere e specie del germe	Inoculazione nella cavia e coniglio
40	G.	*Bacillus mesentericus*	Id.
42	F.	Genere *streptococcus*.	Id.
44	G.	*Bacillus mesentericus*.	Id.
46	G.	*Staphylococcus pyogenes aureus* . . .	Ascesso sottocutaneo nel coniglio che sopravvive.
48	F.	*Bacillus subtilis*.	Indifferente.
50	G.	*Staphylococcus pyogenes albus*	Id.
51	F.	*Id.* *Id.*	Id.
53	G.	*Streptococcus pyogenes*	Ascesso locale nel coniglio che non muore.
54	G.	Gruppo del *coli*.	Indifferente.
55	G.1.	Genere *micrococcus*	Id.
59	G.	*Staphylococcus pyogenes aureus*. . .	Ascesso locale nel coniglio che non muore.
60	G.	Genere *streptococcus*.	Indifferente.
61	F.	Genere *micrococcus*	Id.
63	G.	*Staphylococcus pyogenes aureus*. . .	Ascesso locale nel coniglio che sopravvive.
65	G.	*Id.* *Id.* . . .	Id.
66	G.	Genere *streptococcus*.	Indifferente.
69	G.	*Staphylococcus pyogenes albus* . . .	Id.
71	G.	*Micrococcus aurantiacus*	Id.
74	G.	*Sarcina lutea*	Id.
78	G.	*Staphylococcus albus*.	Id.
80	G.	*Id.*	Id.
81	F.	*Id.*	Id.
84	G.	*Bacillus mesentericus*	Id.
85	G.	*Staphylococcus albus*.	Id.
88	G.	Genere *streptococcus*.	Id.
91	G.	*Id.*	Id.
92	G.	Genere *micrococcus*	Id.
94	G.	*Staphylococcus pyogenes albus* . . .	Id.

Le specie batteriche della nostra tabella corrispondono agli ospiti abituali della pelle: tra i bacilli troviamo largamente rappresentati i saprofiti sporigeni; tra i cocchi gli stafilococchi, in relazione evidentemente colla larga diffusione di questi germi in natura e colla loro ben nota resistenza ai disinfettanti.

Però tra le specie isolate ne abbiamo osservate talune con proprietà patogene per gli animali: in cifre abbiamo avuto:

Metodo di Fürbringer	Specie isolate	9	specie patogene		1
Id. di Grössich	»	» 31	»	»	1
Id. di Grössich previa lavatura . .	»	» 6	»	»	1

Non è possibile stabilire dei confronti numerici tra i risultati ottenuti coi tre metodi sotto il punto di vista della presenza di patogeni, poichè non possediamo gli altri termini necessari ad un giusto raffronto. Ha però un valore indiscutibile l'aver stabilito che anche col metodo di Grössich possono rimanere nel campo operatorio dei germi patogeni.

Per quanto nei casi studiati tale condizione non abbia nociuto al regolare andamento postoperatorio, essa non cessa di rappresentare un pericolo immanente d'infezione della ferita, tanto più grande e più temibile in quanto non con conosciamo con precisione le condizioni per cui la virulenza di un germe in una ferita venga ad esaltarsi e dalle contrapposte forze biologiche del germe e dell'organismo che lo ricetta si stabilisca l'infezione.

I nostri risultati non si trovano in perfetto accordo con quanto hanno riferito altri autori che s'occuparono dell'argomento; così Stretti (1) della Clinica di Bologna ha comunicato di aver avuto sempre sviluppo di germi da colture eseguite con lembi di pelle presi al principio dell'atto operativo; mentre Walther (2) dallo studio batteriologico di 15 casi ha concluso che la tintura di iodio applicata a secco, distrugge i batteri in modo completo in 5-10 minuti, mentre se all'applicazione dell'iodio si è fatta precedere una lavatura con acqua e sapone le semine riescono certamente positive.

Osserviamo però come tali ricerche non riflettano una casistica sufficientemente estesa perchè le conclusioni possano avere un valore definitivo.

In base alle nostre ricerche dobbiamo invece ritenere che il metodo di Grössich non riesce ad assicurare sempre una sterilità completa della pelle e perciò non può essere batteriologicamente considerato superiore agli altri procedimenti.

***

Nella nostra sezione il metodo di Grössich è stato adottato da circa un anno, riservandolo in principio agli interventi più semplici ed estendendolo in seguito gradualmente anche ai più gravi.

---

(1) STRETTI. Policlinico, Sezione Pratica. Fasc. 28, 1909.
(2) WALTHER, l. c.

Fino ad oggi si sono eseguite con esso 283 operazioni d'importanza, tra le quali figurano 243 operazioni radicali d'ernia.

Il regolare andamento delle ferite operatorie, che eravamo soliti ad ottenere coi metodi classici di disinfezione, non è stato turbato dall'introduzione del nuovo procedimento. Solo in 9 casi si stabilì un processo suppurativo: di questi però quattro riguardano interventi su parti in cui esisteva in immediata vicinanza una suppurazione in atto: (due amputazioni di coscia per osteoartrite suppurata; una amputazione di braccio per gangrena; una disarticolazione del pollice per patereccio). Gli altri cinque riguardano operazioni di ernia; è notevole il fatto che tre di queste erano state preparate con un lavaggio con acqua e sapone a cui si era fatta seguire l'applicazione della tintura di iodio. A carico del metodo originale di Grössich negli interventi asettici, che fu applicato in 203 casi, non rimangono perciò che due andamenti per seconda intenzione, di cui uno di lievissima entità, rappresentanti circa l'1 %.

La percentuale delle suppurazioni nei casi in cui si era fatto precedere un lavaggio raggiunge invece il 5 %.

Se tali cifre in unione ai risultati degli esami batteriologici sono sufficienti per stabilire delle conclusioni, possiamo dire:

1° Che praticamente il metodo di Grössich alla tintura di iodio non è inferiore agli altri procedimenti di disinfezione della pelle.

2° Che le lavature preventive se non si dimostrano decisamente dannose sono per lo meno inutili.

3° Che a somiglianza di quanto avviene cogli altri metodi, le disinfezione assoluta della pelle non è sempre raggiungibile, come appare dagli esami batteriologici e dall'osservazione clinica, che a pelle certamente inquinata, come si ha in vicinanza di focolai settici, difficilmente si raggiunge la guarigione *per primam.*

***

Al mio primario, cav. dott. G. Filippini, che ispirò e aiutò con ogni mezzo le presenti ricerche, sia accetta l'espressione della mia più viva riconoscenza.

Brescia, 20 agosto 1910.

III.

ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA
diretto dal prof. D. BIONDI

Su talune cisti congenite del collo di origine branchiale e parabranchiale

Studio patogenetico e clinico

per il dott. prof. ORESTE CIGNOZZI, assistente e docente
in patologia speciale chirurgica.

(Continuazione; vedi fasc. 1).

Caratteristico, anche allo stato embrionale, del rivestimento esterno è l'epitelio pavimentoso; mentre per quello interno è il cilindrico. Ora dunque se i fenomeni teratologici, a causa dei quali si sviluppa la cisti, si estrinsecano a carico del solco esterno, si avrà la produzione di un tipico dermoide con tutti gli strati caratteristici della cute ed i suoi annessi; se invece è la parete interna del solco o dell'arco branchiale, che fornisce la genesi al tumore si avrà una cisti ad epitelio cilindrico con taluni derivati endodermici, come ad esempio follicoli linfatici, dette anche cisti a derma linfogeno: o semplicemente cisti branchiali mucoidi. Si può anche dare il caso, come nella seconda osservazione da me riferita, di aver da fare con una cisti mista, in cui predominano gli elementi cutanei, ma mancano tutti i derivati caratteristici della pelle, come ad esempio ghiandole sebacee, sudoripare e pilifere, e queste sono produzioni la cui genesi è legata a quella parte di arco branchiale, la quale è intermedia all'endoderma ed all'ectoderma; vera zona neutra o di passaggio da un rivestimento all'altro. Le cisti che si originano da questa porzione, dirò mista, possono chiamarsi dermoidi miste od epidermoidi.

Mentre le fistole e le cisti della regione mediana del collo si originano a spese del tratto tireoglosso, e le fistole laterali, secondo molti embriologi e patologi, a carico del condotto branchiale di Rabl, le cisti laterali vanno riportate ad incompleta saldatura delle pareti opposte della seconda docciatura branchiale esterna, se si tratta di dermoidi, o ad incompleta saldatura delle pareti della docciatura branchiale interna, se si ha da fare con cisti mucoidi; o finalmente a saldatura dei margini delle due docciature, l'interna e l'esterna, mentre il setto otturatorio è rimasto interrotto, se si tratta di una cisti mista.

Alcuni patologi ammettono che anche quelle cisti, le quali sono tappezzate da epitelio piatto stratificato, senza alcun annesso della cute, con elementi linfatici e talora con rari follicoli a contenuto mucoso o colloide, siano

da considerarsi come originate dal foglietto esterno od ectodermico, al pari delle cisti dermoidi ed epidermoidi. Qui la genesi ectodermica è da rigettarsi, poichè quando nella parete di una cisti si presenta l'elemento linfatico e specialmente il follicolo, che è un derivato mesenchimale, che manca costantemente nel derma cutaneo, mentre è abbondantissimo nel derma della mucosa delle vie digerenti, allora possiamo affermare di essere di fronte ad una produzione endodermica.

In questi casi adunque si deve ammettere che queste cisti branchiali a derma linfogeno, debbono essere considerate come originate dalla docciatura branchiale interna, anche quando sono rivestite da epitelio pavimentoso, come afferma Dalla Vedova, il quale crede che la natura pavimentosa del loro epitelio non può escludere la loro origine endodermica, poichè si sa che la docciatura branchiale interna, che nell'embrione ha rivestimento epiteliale cilindrico vibratile, dà luogo, come derivato permanente, alla doccia tonsillare, che ha epitelio pavimentoso.

Per queste ragioni noi dobbiamo ritenere che la permanenza di una perforazione anormale del setto otturatorio, o l'incompleta obliterazione di quei tratti delle docciature branchiali ectodermiche ed endodermiche, destinati normalmente a scomparire, porta alla formazione di due varietà differenti di cisti: quelle dermoidi ed epidermoidi, il cui rivestimento presenta i caratteri tipici dei derivati ectodermici, e quelle mucoidi o branchiali, propriamente dette, con caratteri eminentemente endodermici; nel primo gruppo stanno classificate quelle miste, che traggono origine dalla zona di passaggio della docciatura branchiale fra l'ectoderma e l'endoderma.

Oltre alle cisti dermoidi del collo, alle cisti branchiali ed alle tireoglosse, noi possiamo riscontrare alla regione cervicale altre produzioni cistiche congenite, che si originano dalle appendici degli archi branchiali e che nella maggior parte hanno sede alle regioni laterali, alcune stanno in rapporto a strume accessorie derivanti dagli abbozzi tiroidei laterali, ed altre in connessione cogli organi paratiroidei; sono queste che noi chiameremo cisti di origine parabranchiale.

Le cisti, che pigliano la loro genesi da tiroidi aberranti laterali, sono molto più rare delle tireoglosse, mentre le cisti paratiroidee sono entità morbose molto meno frequenti ancora delle precedenti. Nel mio precedente lavoro sulle cisti tireoglosse, ho ampiamente illustrato l'embriogenesi della tiroide mediana ed i rapporti che essa contrae con il tratto tireoglosso; in quanto alle tiroidi laterali esse si originerebbero nell'uomo da due abbozzi pari, sulla sede precisa dei quali gli embriologi non sono oggi del tutto concordi. Secondo alcuni ciascuna delle tiroidi laterali nascerebbe come un diverticolo della parete ventrale della quarta tasca branchiale, per altri invece direttamente dalla parete ventrale della faringe, un po' medialmente rispetto la

punto, nel quale la quarta tasca ectodermica comunica con la faringe, come crede l'His per la tiroide dell'uomo. In ogni modo dobbiamo considerare le tiroidi laterali come dipendenti dalla quarta tasca branchiale. È solo l'abbozzo mediano o impari, che ha grande importanza embriogenetica, poichè è esso che fornisce la maggior parte della ghiandola, e gli abbozzi laterali non hanno che secondaria importanza; anzi Christiani sostiene che questi ultimi darebbero origine alle note tiroidi accessorie o aberranti. Anche lo stesso Prenant non ha potuto decidere nettamente se gli abbozzi tiroidei laterali forniscano delle vescicole al corpo tiroide definitivo, per cui egli tende a considerare tali abbozzi come rappresentanti di un canale escretore della tiroide, che abbia perduto la sua funzione; e Souliè, Verdun e Kastschenko, andando più oltre, sosterrebbero che il parenchima secretore della ghiandola definitiva si forma in totalità dall'abbozzo mediano e che gli abbozzi laterali non abbiano per questo alcuna importanza, idee queste propugnate anche da Bum e Nicolas.

Secondo Prenant le gemmazioni provenienti dalla parte ventrale del quarto solco branchiale darebbero, oltre alle tiroidi laterali, anche le ghiandole paratiroidi interne, che andandosi sviluppando di pari passo ed accollandosi alla tiroide, finirebbero di penetrarvi completamente; mentre le gemmazioni laterali superiori del terzo solco branchiale formerebbero un diverticolo ventrale, che darebbe origine al timo ed un diverticolo dorsale, da cui si svilupperebbe la ghiandola carotidea; nello stesso tempo, dal terzo arco branchiale si originerebbero le ghiandole paratiroidi esterne o timiche, che si troverebbero accanto al lobo laterale della tiroide. Secondo Benjamins, Tourneux e Verdun le paratiroidi emanano tutte dalla porzione dorsale del quarto arco branchiale. Secondo Bum e Nicolas le gemmazioni del terzo e quarto solco branchiale fornirebbero, quelle ventrali il timo, e le dorsali le paratiroidi.

A me oggi interessa richiamare l'attenzione sullo sviluppo delle tiroidi laterali a carico della quarta tasca branchiale, e come le tiroidi accessorie derivino a preferenza da questi abbozzi laterali; mentre le paratiroidi, produzioni appendicolari al pari delle precedenti, dell'apparato branchiale, vengono formate dal terzo e dal quarto arco assieme al timo ed alla ghiandola carotidea.

Dall'esposizione dei dati embriologici possiamo formarci un concetto di quanti organi piglino origine al collo dalle varie parti del sistema branchiale e come essi, al loro inizio, sono strettamente legati genericamente gli uni agli altri, essendo la loro origine quasi identica. Però lo sviluppo ulteriore dei varî organi, ci dimostra le evoluzioni alle quali vanno incontro, sia dal punto di vista normale che patologico.

Lo studio dell'embriologia e le ricerche accurate anatomopatologiche ci hanno delucidato molto bene alcuni punti oscuri e difficili della patogenesi di parecchie produzioni congenite del collo; ed è per questo che, grazie ai

risultati dell'esame istopatologico, noi oggi possiamo dare una classificazione più razionale e più completa delle varie forme morbose cistiche del collo, che la clinica giornalmente ci offre e che la nostra esperienza operativa ci fornisce per lo studio accurato anatomopatologico.

Se talora dal punto di vista della clinica una classificazione patogenetica, a base di dati embriologici, può risultare poco pratica o per lo meno non molto efficace per la diagnostica, pure dobbiamo convincerci che essa sarà la migliore di quelle proposte, poichè, come vedremo più sotto, non possiamo a talune produzioni cistiche del collo assegnare una netta e chiara sintomatologia, che ci possa mettere al sicuro da errori diagnostici, i quali però, in riguardo al trattamento, non possono pregiudicare i risultati terapeutici.

Nella maggior parte dei casi la diagnosi precisa di natura spetta all'esame microscopico, col quale noi possiamo delucidare la genesi e la fisionomia anatomopatologica della cisti. Perciò più che alle nozioni topografiche ed alle varie localizzazioni di queste speciali produzioni, noi nel classificarle dobbiamo tenere di mira le loro particolarità strutturali, bene inteso però che anche la topografia e sede della lesione può avere una certa importanza, come abbiamo visto più sopra e nel mio precedente lavoro, sulle cisti tireoglosse.

In base adunque alle nozioni esposte ed ai concetti embriologici che sono andato illustrando, credo che la migliore classificazione, che si può scientificamente proporre per le varie produzioni cistiche congenite del collo, è la seguente, nella quale esse sono raggruppate in tre categorie distinte:

1° Cisti tireoglosse. In questo gruppo figurano le cisti che si originano dal tratto tireoglosso, ed i cui caratteri patogenetici, anatomopatologici e clinici ho discusso e descritto nel mio precedente lavoro. Esse sono produzioni quasi esclusivamente mediane e distinte in tre gruppi, a seconda del livello di loro inserzione, cioè:

a) sottojoidee;
b) soprajoidee;
c) linguali.

In questa mia pubblicazione tralascio completamente di parlarne; avendone estesissimamente trattato altrove, come ho ripetutamente accennato.

2° Cisti branchiali, che pigliano la loro origine a preferenza dal secondo paio di archi branchiali. Queste cisti, a seconda della loro derivazione dalle varie parti dell'arco, noi le potremo dividere in tre specie:

a) cisti dermoidi branchiali, in cui è il foglietto esterno od ectodermico che ne forma il loro substrato;

b) cisti mucoidi branchiali, di derivazione endodermica;

c) cisti branchiali miste formate a spese dello strato di passaggio fra ectoderma ed endoderma dell'arco.

3° Cisti parabranchiali, originate dagli annessi del terzo e quarto arco, le quali si possono suddividere in due sottovarietà:

a) cisti tiroidee prodotte a spese delle tiroidi accessorie o del dotto tirofaringeo;

b) cisti paratiroidee, che si sviluppano a carico del dotto paratiroideo.

1° — Cisti branchiali.

a) Cisti dermoidi.

Abbiamo visto dalle nozioni esposte quale è la patogenesi delle cisti dermoidi, per cui noi le chiameremo anche dermoidi branchiali, tenuto conto della loro genesi a carico dell'ectoderma del secondo arco branchiale.

In genere le dermoidi del collo sono più voluminose di quelle del pavimento orale ed oscillano fra il volume di un'avellana a quello di un grosso uovo di gallina; la forma per lo più è rotondeggiante, ma possono presentarsi anche allungate a seconda della sede che occupano e dei rapporti che pigliano coi varî organi del collo: abbiamo visto, infatti, come quella descritta nella mia prima osservazione si presentava a forma ovale, anzichè rotondeggiante. La sede delle dermoidi del collo è per lo più laterale ed occupano varie regioni, talora la paratiroidea e la sottomascellare, come la mia prima osservazione, emettendo dei prolungamenti in varie direzioni, cioè verso la colonna vertebrale fra il faringe ed il laringe, possono aderire alla guaina dei vasi carotidei, all'apofisi stiloide, come nel caso mio e perfino al facciale. Questi rapporti topografici che le dermoidi contraggono coi varî organi ci dimostrano appunto due serie di fatti: il primo, che esse pigliano talora le stesse connessioni coi varî organi del collo, assunte anche dalle fistole laterali congenite, come abbiamo visto più sopra; ed in secondo luogo ci dimostrano come il peduncolo, di cui sono quasi sempre provviste, conduce a parti, che si originano dal secondo arco branchiale, come, ad esempio, l'apofisi stiloide, le corna dell'osso joide, ecc.

Queste connessioni adunque e lo studio comparativo dello sviluppo dei varî archi branchiali ci conducono all'interpretazione più razionale sulla loro genesi, che cioè esse si originano dal secondo arco a preferenza e non dal terzo e dal quarto, come vorrebbero Lannelongue ed Achard e come sostiene anche Serafini.

Lo studio anatomo-patologico delle dermoidi comprende l'esame del contenuto e quello delle pareti cistiche. È specialmente al contenuto della cisti ed ai suoi caratteri grossolani ed al suo reperto microscopico, che si è voluto dare una soverchia importanza per la diagnosi di dermoide; abbiamo visto già, parlando delle cisti tireoglosse, come spesso il contenuto di queste ultime può presentare un aspetto simile a quello delle dermoidi, come ho ap-

punto riferito nella mia osservazione. Anche qui dobbiamo ammettere che il valore maggiore per la diagnosi anatomica spetta all'esame istologico della parete cistica e ad alcuni elementi a formazioni tipiche e caratteristiche, come vedremo. Per lo più il contenuto si presenta sotto l'aspetto di una massa poltacea biancastra, molto simile a pappa di pane, che taluni hanno paragonato a sostanza cerebrale o meglio ancora a purée di castagne, che talora è molto densa, con punti più solidi ed altri più fluenti, molto untuosa al tatto, appiccicaticcia, con uno speciale odore nauseante. In taluni casi, come in uno del Serafini, si può trovare un liquido citrino, analogo a quello delle cisti oleose, descritte da Vassaux e Broca; in questo caso si notarono brevi peli nel liquido. In un'altra osservazione del Serafini il liquido era sieropurulento. All'esame microscopico si sogliono notare goccioline di grasso, cristalli di acidi grassi, cristalli di colesterina, squame epiteliali e cellule cornee, frammenti di peli ed altri prodotti cellulari epiteliali dermici ed epidermici in via di disfacimento. Dal punto di vista chimico il componente più caratteristico è dato dagli acidi grassi. Commisti al contenuto cistico si possono talora trovare dei peli brevi e fini; essi in generale si osservano nelle dermoidi del collo, mentre sono molto rari in quelle del pavimento boccale.

La parete cistica è generalmente molto sottile, di soli pochi millimetri, raramente raggiunge il centimetro, la cavità è sempre uniloculare, la superficie interna è per lo più biancastra, splendente, talora coperta in taluni punti da placche sebacee analoghe a quelle che forma lo smegma del prepuzio, come ha potuto constatare Serafini in taluni dei suoi cinque casi; in qualche esemplare invece assume una tinta rosea.

Istologicamente si ha all'esterno uno stroma connettivale ricco di tessuto elastico e ben differenziabile dello stroma della cute per l'assenza di regolari papille; su questo connettivo giacciono gli elementi epiteliali a forma pavimentosa, pluristratificati con struttura nettamente epidermica, In taluni casi lo strato epidermico non offre il tipo puro Malpighiano; in altri si notano delle formazioni di clave epiteliali con fatti di degenerazione cistica, come nel quinto caso di Serafini. Gironde ha trovato delle analoghe invaginazioni epidermoidali, in cui le cellule subirono una evoluzione simile a quella che si osserva nelle ghiandole sebacee. Le ghiandole sudoripare non sono molto frequenti nelle pareti delle dermoidi e talora possono mancare anche neic asi in cui esistono dei peli e delle ghiandole sebacee ben sviluppate. Le ghiandole sebacee talora sono sviluppate bene in modo normale, tal'altra sono atrofiche. In talune cisti si possono constatare delle ghiandole mucose con caratteri molto simili alle ghiandole mucose del labbro negli strati delle pareti più lontane dall'epitelio e l'esistenza di grandi lacune probabilmente linfatiche nello spessore delle pareti cistiche; ma queste speciali alterazioni sono più proprie delle cisti branchiali miste, come vedremo più sotto.

La sintomatologia che presentano le cisti dermoidi del collo dipende molto dalla loro sede. In genere si ha da fare con tumefazioni che datano da molto tempo, talune anche da dieci e più anni; i soggetti affetti sono per lo più giovani; hanno in generale un'età oscillante dai 20 ai 30 anni e solo raramente presentano delle imperfezioni ed arresti di sviluppo alla mandibola ed alla mastoide.

Le dermoidi della regione laterale del collo occupano per lo più o la regione carotidea, specie quelle in connessione coll'osso joide, e restano perciò dietro lo sterno-cleido-mastoideo o la fossa sottomascellare o parotidea. Quelle della regione mediana sono collocate su quella tiroidea, come nei casi riferiti da Calò e Serafini.

Il sintoma patognonomico di queste produzioni è dato dalla speciale sensazione di una fluttuazione pastosa elastica. Si comprenderà bene che quelle sulla linea mediana e quindi al davanti dello scheletro cartilagineo del laringe presenteranno evidente questo segno il quale, accoppiato al criterio della sede e della forma della tumefazione e della mancanza di fenomeni locali flogistici, potrà condurci ad un'esatta diagnosi.

Anche in quelle situate alla regione sottomascellare e parotidea sarà possibile percepire la fluttuazione coi caratteri soprariferiti; mentre quelle che giacciono sulla regione carotidea, ricoperte dai fasci muscolari dello sterno-cleido-mastoideo non potranno fare apprezzare esattamente questa sensazione che si traduce sempre in una fluttuazione profonda.

Come si disse, queste produzioni cistiche datano spesso da molti anni, esse non dànno alcun dolore locale, non pigliano aderenze, la pelle si mantiene spostabile su di esse; non producono febbre, nè deperimento generale; sono spesso stazionarie o lentamente progressive ed indipendenti da lesioni endorali o cutanee; si notano a preferenza nei giovani soggetti.

Come in tutte le altre affezioni cistiche, possono anche qui sopravvenire delle complicazioni, le quali mascherano la sindrome propria sopradescritta, e fanno assumere un'altra fisionomia a seconda del grado e dell'intensità di queste complicazioni. Queste sono date da processi infettivi, che per via ematogena o per via linfatica o anche per contiguità possono evolvere a carico del contenuto cistico e delle pareti.

L'entrata di stafilococchi e streptococchi a varia virulenza determina delle suppurazioni intracistiche, che assumono il decorso di ascessi acuti e subacuti e più raramente di flemmoni. La parete delle dermoidi è molto resistente di fronte alla suppurazione e vediamo processi purulenti, che datano da mesi, che non arrivano a rompere le barriere delle cisti e che si limitano invece alla fusione del solo epitelio, talora anche parziale, all'ispessimento delle pareti ed alla comparsa di aderenze pericistiche. Sembra adunque che il contenuto delle dermoidi sia un terreno attenuante della virulenza dei piogeni.

La febbre ed il dolore locale, nonchè un certo aumento rapido di volume della tumefazione sono i segni più certi della complicazione avvenuta.

In questi casi l'errore diagnostico non dico che è possibile, ma è facilissimo e talora non può evitarsi.

Della diagnosi differenziale con le varie produzioni cistiche e con le lesioni simili parlerò in ultimo, dopo di avere illustrati gli altri capitoli.

b) Cisti mucoidi branchiali.

Dobbiamo intendere per cisti mucoidi branchiali quelle produzioni le quali, mentre presentano un contenuto con carattere speciale, da differenziarsi macroscopicamente dalle dermoidi, posseggono una tale struttura delle loro pareti, la cui costituzione indica nettamente la loro genesi.

L'appellativo di mucoidi dipende dal carattere fisico del contenuto, il quale si presenta per lo più filante, colloideo, al pari della mucina, di colorito giallo-citrino, piuttosto limpido, a reazione alcalina ed alquanto denso.

Il prodotto di queste cisti può essere discretamente abbondante, a seconda degli elementi, che entrano nella costituzione della loro membrana interna: elementi questi che spiegano anche molti altri fenomeni, che possono sopravvenire nella evoluzione di una cisti branchiale come vedremo più sotto. In generale mentre le mucoidi branchiali hanno per carattere anatomico grossolano quello di possedere un contenuto mucoso, le dermoidi invece presentano quella poltiglia semolosa, densa, che le fa subito diagnosticare per tali nella maggioranza dei casi. In talune dermoidi può però il contenuto presentarsi sotto l'aspetto di un liquido citrino simile a quello delle cisti oleose, come ho ricordato più sopra. La presenza di peli è certo un dato di grande importanza per potere differenziare a prima vista una cisti mucoide da una dermoide. I peli appunto sono produzioni esclusivamente epidermiche ed appartenenti perciò ai rivestimenti ectodermici; per cui essi debbono necessariamente mancare nelle cisti mucoidi branchiali, essendo esse derivate dal foglietto interno degli archi branchiali. Ma la diagnosi più sicura spetta all'esame istologico, col quale noi siamo in grado di studiare ed indagare le varie particolarità di strutture, che presentano le mucoidi nel loro rivestimento interno. Esse sono provviste nella loro parete interna da un epitelio pavimentoso pluristratificato; qui mancano tutti gli annessi della cute di origine ectodermica, e quindi lo strato malpighiano, il granuloso, il corneo, i follicoli piliferi, le ghiandole sebacee e le sudoripare; mentre possono presensentare due produzioni speciali e caratteristiche, cioè le ghiandole mucose, da cui queste cisti traggono il loro nome e la produzione del loro liquido speciale, mucoide e colloide, e talora anche delle formazioni linfatiche sia sotto forma d'infiltrazioni linfocitarie oppure di veri follicoli linfatici. Per

queste cisti mucoidi non possiamo sostenere la genesi ectodermica nè considerarle come produzioni epidermoidali, di cisti cioè il cui rivestimento ripete la struttura pura e semplice dell'epidermide, pel fatto che i germi destinati a costituirle non furono accompagnati da questi elementi mesenchimali, che nella cute e nelle cisti dermoidi partecipano quali elementi essenziali alla formazione dei follicoli piliferi, delle ghiandole sebacee e delle ghiandole sudorifere, produzioni queste di natura nettamente ectodermica. Qui invece noi dobbiamo ricercare la genesi delle mucoidi dal foglietto endodermico e considerare queste cisti come originate dalla tasca interna della docciatura branchiale, che è appunto la seconda quella che più di frequente le genera, come abbiamo più avanti discusso e dimostrato. Infatti noi vediamo che nel connettivo, su cui posano gli elementi epiteliali, noi troviamo come uno dei più importanti costituenti l'elemento linfatico e talora addirittura il follicolo, il quale sappiamo essere un derivato mesenchimale, che manca costantemente nel derma cutaneo, mentre è abbondante nel derma della mucosa delle vie digerenti, che si origina dall'endoderma. Ugualmente la presenza di ghiandole mucose sta ad attestare la loro genesi dal foglietto interno. Dobbiamo quindi ammettere che queste cisti branchiali a derma linfogeno debbono essere considerate come originate dalla parete interna dell'arco branchiale, anche quando sono rivestite da epitelio pavimentoso e non cilindrico vibratile.

La natura pavimentosa del loro epitelio non può escludere la loro genesi endodermica. Infatti si sa che la docciatura branchiale interna, che nell'embrione ha rivestimento cilindrico vibratile, dà luogo come derivato permanente alla loggia tonsillare, che ha rivestimento pavimentoso; ugualmente presentano un epitelio pavimentoso l'esofago e la parte posteriore della lingua, che nell'embrione sono rivestiti da epitelio cilindrico vibratile. Quindi la trasformazione dell'epitelio da cilindrico in pavimentoso non deve farci escludere l'origine endodermica, ed invece possiamo benissimo interpretare questa modificazione di forma coll'ammettere una causa meccanica di compressione data dalla presenza del liquido cistico, il quale coll'andare del tempo ed aumentando la tensione endocistica arriva a trasformare, come legge di adattamento, un epitelio cilindrico in pavimentoso.

La forma che assumono le cisti mucoidi branchiali è nella maggior parte dei casi quella sferica; ed il volume, che raggiungono, in media è più piccolo di quello delle dermoidi. Esse sono uniloculari, con pareti più sottili delle dermoidi, e con maggiori aderenze da parte dello strato esterno connettivale. La sede prediletta di queste cisti è la regione cervico-laterale, sulla regione carotidea, ricoperte dallo sterno-cleido-mastoideo. Al pari delle dermoidi esse sono provviste di un peduncolo, il quale alle volte va ad impiantarsi molto profondamente, sia sul faringe, che all'osso joide, come pure alla guaina del

fascio nerveovascolare. Anch'esse, come tutte le altre produzioni congenite si osservano in soggetti che abbiano una età media dai 20 ai 30 anni, e spesso hanno un decorso molto subdolo, tanto che gl'infermi si accorgono della presenza del tumore poco tempo prima di consultare il chirurgo, sia per il maggiore volume assunto, sia per le complicazioni, alle quali va incontro la cisti.

La suppurazione delle cisti mucoidi branchiali ha un'importanza speciale nella patologia e nella interpretazione clinica di queste lesioni. Abbiamo visto che anatomo-patologicamente le pareti cistiche contengono spesso degli organi linfatici, come ad esempio, il follicolo, per cui dobbiamo considerare le mucoidi, come provviste di un ricco apparato linfatico. Le mucoidi al pari delle dermoidi sono delle affezioni rare, però le prime sono meno frequenti ad osservarsi delle seconde; e più facilmente noi riscontriamo le suppurazioni a carico delle mucoidi anzichè delle dermoidi. Questa maggiore ricchezza di tessuto linfatico nelle pareti delle cisti mucoidi e le connessioni che esso prende coll'esteso e vasto sistema linfatico della regione laterale del collo ci sta ad attestare il perchè queste produzioni vanno incontro, più facilmente delle altre, alla infiammazione. I reperti della mia seconda osservazione dimostrano chiaramente il nesso che intercede fra la suppurazione della cisti e l'ingorgo ed iperplasia delle ghiandole linfatiche viciniori; quindi è logico ammettere come una causa infettiva qualunque, che risieda sulle radici del sistema linfatico del collo, come ad esempio, lesioni dentarie, tonsillari, mucose e cutanee del cavo orale e della testa possono propagarsi fino alle pareti della cisti ed inquinare il contenuto, il quale, benchè offra un certo attecchimento ai vari germi patogeni, pure non ne esalta la virulenza, in modo che noi spesso vediamo decorrere lentamente e senza fenomeni tumultuosi le suppurazioni intracistiche, che alle volte datano da mesi, pur restando ben localizzate dalle pareti.

(Continua).

Tip. Nazionale di G. Bertero & C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XVIII Roma, marzo 1911 Vol. XVIII-C. (fasc. 3)

IL POLICLINICO

SEZIONE CHIRURGICA

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA

DIRETTO DAL

Prof. FRANCESCO DURANTE

Direttore del Regio Istituto Chirurgico di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

Istituto di Fisiologia dell'Università di Camerino
diretto dal Prof G. Gallerani

Degli effetti della cloroflebonarcosi sul sangue

per il dott. FERDINANDO GANGITANO, professore di patologia e clinica chirurgica.

Che il cloroformio amministrato per inalazione agisca direttamente sul corpuscolo rosso del sangue, diminuendo il potere da parte dell'emoglobina di fissare l'ossigeno e per un tempo più lungo di quello che si riteneva, io credo di averlo dimostrato in un mio lavoro precedente (1).

La detta azione però non esclude che altri risentimenti abbiano luogo nell'organismo atti ad accentuare gli effetti dannosi diretti sulle emazie.

Era da vedersi la parte che vi giuoca il polmone, in quanto esso venga alterato nei suoi elementi funzionanti dalla influenza immediata dell'anestetico.

Nel su citato mio lavoro ho già accennato alla insufficienza degli scambi intrapulmonari nella narcosi cloroformica.

Osservo ora, come ho osservato nel mio lavoro precedente, che l'andamento della quantità di O mobile, fu studiato sul sangue estratto dai vasi e portato in contatto dell'ossigeno atmosferico; che si misurò quindi il potere della emoglobina di fissare ossigeno, non la quantità di ossigeno che può passare durante ed in seguito alla narcosi dal polmone al sangue, ciò che non si potrebbe valutare se non ad animale intatto e mentre il sangue è nei vasi.

Parrebbe quindi che le alterazioni trovate, dovessero essere giudicate a prescindere dalle alterazioni polmonali dell'istante.

(1) Gangitano. *Importance et durée des effets de la narcose chloroformique sur le sang de l'homme.* (*Recherches spettrophotométriques*). Archives. ital. de Biologie, 1909.

Parlando della diminuzione progressiva dell'ossigeno del sangue arterioso e della costante elevazione dell'CO^2, constatata da P. Bert, da Mathieu e d'Urbain, da Saint-Martin, da Olivier e Garrett, dissi che esse furono attribuite da Guinard alla insufficienza degli scambi intrapolmonali.

Osservavo però che se l'insufficienza degli scambi polmonali basta a spiegare l'accumularsi dell'CO^2 nel sangue, non è sufficiente a spiegare come l'ossigeno del sangue arterioso si fissi in minore quantità per poche ore, indi superi la quantità normale, poi lentamente ridiscenda, per risalire di nuovo in lungo periodo di tempo quale fu da me constatato e descritto, ma sovratutto come queste modificazioni persistano a sangue estratto ed agitato all'aria e tolta la barriera del polmone.

Vi ha, aggiungevo, una speciale alterazione della emoglobina, per cui varia il coefficiente di assorbimento di ossigeno. Concludevo che era necessario ammettere una modificazione nel corpuscolo stesso, perchè i disordini arrecati nei polmoni, non erano sufficienti da soli a spiegare l'insufficienza dell'emostasi.

Ciò non vuol dire però che non si debba ascrivere una parte dell'azione anche ai suddetti disordini polmonali, facilmente immaginabili e logicamente ammissibili.

E ciò è tanto vero e dimostrabile che ad eliminare fra l'altro, l'inconveniente dell'azione locale intrapolmonale, si è sostituito utilmente di recente la cloronarcosi per via intravenosa, alla narcosi per inalazione.

Burkhardt (1) appunto ha escluso come organo di recezione il polmone per condurre il cloroformio direttamente nel sangue. Fra i vantaggi che egli ha constatato, sono da annoverarsi: dosabilità precisa dell'anestetico, quantità minore necessaria, mancanza di stimolo molesto della respirazione, e quindi risparmio dei polmoni, evitata cessazione del respiro.

Colla flebonarcosi inoltre si riesce ad eliminare il pericolo che le grandi quantità di cloroformio inalate possono agire sul cuore.

Relativamente alle modalità di somministrazione è da ricordare che il gas direttamente non si può introdurre perchè produce facilmente embolia gassosa.

Sono adatte secondo il suddetto autore, soluzioni acquose sature, cioè contenenti gm. 0.96 % di cloroformio. La quantità di cloroformio somministrata in una narcosi protratta per oltre 1 ora, nei gatti e nei conigli, può giungere a gm. 1.8.

A vagliare bene i benefizi della flebonarcosi cloroformica, ho voluto ripetere le mie esperienze spettrofotometriche nel sangue di conigli in cui la detta flebonarcosi era praticata per confrontare le risultanze, con quelle già ottenute colla narcosi cloroformica per inalazione.

Ho poi voluto aggiungere alcune ricerche sulla isotonia delle emazie col metodo di Hamburger per assodare più precisamente ed in parallelo con le analisi spettrofotometriche del sangue, le modificazioni cui vanno incontro i corpuscoli rossi e pigmento ematico nella flebonarcosi. Il metodo spettrofotometrico seguìto è identico a quello usato nel mio precedente lavoro citato, a cui rimando il lettore.

Fu inoltre, come allora, esaminato il sangue in rapporto alla sua variazione corpuscolare, come si può rilevare dalla tabella che segue.

(1) BURKHARDT. Münch. medic. Woch., 1909, *Ueber intravenose Chloronarkose.*

(2)

In riguardo alla tecnica della flebonarcosi dirò che il narcotico introdotto per la vena giugulare fu tollerato sempre bene e che non ebbi a rilevare alcun inconveniente.

Dei quattro conigli sperimentati solo in uno constatai leggera emoglobinuria.

Specificazione dei soggetti	Data degli esami	Globuli rossi	Globuli bianchi	Rapporto	Quoziente spettrofotometrico
Coniglio I, peso grm. 2105. Flebonarcosi ore 1.40. Quantità di cloroformio grm. 1.10	8 febbraio 1910	6,800,000	11,000	1,571	1,626
	Subito dopo la narcosi....	5,504,000	9,500	1,579	1,585
	Dopo ore 1.40 dalla narcosi .	5,080,000	17,000	1,298	1,578
	9 febbraio 1910	5,410,900	28,000	1,189	1,585
	10 id.	4,620,000	17,700	1,261	1,589
	11 id.	6,013,090	24,600	1,244	1,613
	12 id.	6,240,000	13,000	1,480	..
	13 id.	6,063,000	14,000	1,433	1,618
	14 id.	5,746,000	14,000	1,410	1,638
	15 id.	6,040,090	12,500	1,483	1,630
Coniglio II, peso grm. 1050. Flebonarcosi 50'. Quantità di cloroformio grm. 0.90	9 febbraio 1910	6,373,000	9,800	1,650	1,604
	Subito dopo la narcosi....	5,800,000	8,800	1,659	1,594
	Dopo ore 1.40 dalla narcosi .	4,627,000	12,500	1,370	1,589
	10 febbraio 1910	5,333,000	16,000	1,333	1,535
	11 id	5,293,000	12,000	1,441	..
	12 id.	5,640,000	8,500	1,663	1,596
	13 id.	5,360,000	7,700	1,696	1,615
	14 id.	5,680,000	9,600	1,591	1,602
	15 id.	5,700,000	8,800	1,647	1,617
Coniglio III, peso grm. 1850. Flebonarcosi 1 ora. Quantità di cloroformio grm. 1	17 febbraio 1910	7,100,000	8,000	1,887	1,555
	Subito dopo la narcosi....	6,520,000	8,600	1,758	1,554
	Dopo ore 1.40 dalla narcosi .	6,400,000	9,800	1,653	..
	21 febbraio 1910	6,680,000	16,000	1,417	1,548
	22 id.	6,386,000	10,500	1,608	1,543
	23 id.	6,466,000	12,000	1,538	1,543
	24 id.	6,760,000	11,000	1,614	1,551
	25 id.	6,900,000	11,500	1,600	1,556
Coniglio IV. peso grm. 1790 Flebonarcosi ore 1.50. Quantità di cloroformio grm. 1	27 febbraio 1910	6,560,000	11,000	1,596	1,493
	Subito dopo la narcosi....	5,880,000	10,000	1,588	1,498
	Dopo ore 1.40 dalla narcosi .	5,600,000	14,000	1,400	1,463
	28 febbraio 1910	5,080,000	19,000	1,267	1,478
	1 marzo 1910	5,440,000	11,000	1,494	1,484
	2 id.	6,240,000	7,600	1,821	1,484
	3 id.	6,080,000	10,000	1,608	1,494

Uno sguardo alle cifre della tabella ci indica che il quoziente spettrofotometrico si abbassa rapidamente in seguito alla flebonarcosi, però in modo meno sensibile di quanto accade nella narcosi per inalazione; torna al normale in un periodo pressocchè uguale.

Manca nella flebonarcosi quel progressivo e rapido aumento del quoziente spettrofotometrico, che nella narcosi per inalazione abbiamo visto spesso arrivare a superare i valori primitivi fisiologici di partenza.

È da considerare che nella flebonarcosi è minore la quantità di cloroformio che arriva al sangue arterioso ed agli elementi dei tessuti, onde viene in minor grado diminuita la quantità d'ossigeno fissato dall'emoglobina ; ma non tanto però quanto poteva aspettarsi da chi addebitasse la maggiore azione del cloroformio sul polmone di quello che sul corpuscolo rosso del sangue, che anche nella flebonarcosi il quoziente di assorbimento spettrofotometrico viene notevolmente diminuito e torna, come vedremo al normale, in un periodo pressocchè eguale.

Burkhardt calcola il grado di concentrazione del cloroformio nel sangue arterioso nella narcosi più profonda e vede che questa concentrazione è uguale a 0.0415 cmc.

Poll (1) nelle narcosi profonde per inalazione trova negli animali cmc. 0.015-0.043 per 100 grammi di cloroformio e constata che la maggior parte del narcotico è strettamente legato al corpuscolo rosso, mentre il siero contiene solo poche quantità di cloroformio.

Il contenuto nel cervello era 0.036-0.0418 %.

La ricerca quantitativa di Burkhardt nella narcosi intravenosa diede risultati simili. Nel sangue arterioso di animali profondamente narcotizzati fu di 0.415, nel cervello 0.06. La maggior quantità di cloroformio nel sangue era legata ai corpuscoli rossi, 8-10 volte di più che nel siero.

Burkhardt ha riscontrato in alcuni casi emoglobinuria per emolisi: ha fatto ricerche *in vitro* per vedere quante emazie vengano distrutte, ed ha trovato che con 1 cmc. della soluzione cloroformica a 39-40 in 7-8 minuti si sciolgono 0.003-0.005 cmc. di sangue di coniglio.

Il sangue umano non è più sensibile di quello di coniglio di fronte al cloroformio ; è da osservare però che nel caso peggiore, con la introduzione di 100 cmc. di soluzione di cloroformio, ammesso che resti in contatto del sangue 7-10 minuti (il tempo in realtà è più breve) restano sciolti 5 cmc. di sangue, per cui si tratta di una perdita di sangue piccola.

La quantità minore di narcotico può spiegare la mancanza di reazione da noi osservata.

A proposito della narcosi per inalazione, nel 2° periodo dei quattro da me posti in evidenza, la mancanza cioè dell'aumento rapido del quoziente di assorbimento fino a superare la norma. Qui il ristabilimento si fa senza reazione, per gradi.

È dimostrato che il cloroformio deprime la respirazione dei tessuti in genere. Lussana e Roli (2) dimostrano appunto che il cloroformio alla dose del 0.2 0.3 %

(1) Poll citato da Burkhardt.
(2) Lussana e Roli. *Effetti del cloroformio, dell'etere e di altri anestetici sopra la respirazione dei tessuti*. Bologna, 1909, tip. Gamberini.

deprime energicamente la respirazione del fegato e dei muscoli e che quindi ha per gli scambi gassosi un'azione protoplasmatica deprimente. Si comprende quindi come possa deprimere anche la respirazione del tessuto polmonare.

E questa depressione entrerà in campo per prima, giacchè nella somministrazione per inalazione il cloroformio portato a saturare l'ambiente nella cavità endopolmonale, è direttamente a contatto con la sua parete alveolare ne altera il chimismo e la funzione.

Per questa influenza diretta arrecata sul polmone, ai fenomeni che diremo generali si associano quelli locali; limitandosi perciò più o meno intensamente la funzione respiratoria esterna.

All'azione sui globuli rossi, come elementi diversi dei tessuti, azione per cui essi meno fissano di ossigeno, si associano fenomeni che dirò asfittici, onde minore è la quantità di ossigeno introdotto per i polmoni nell'organismo, da ciò una duplice causa di limitazione respiratoria interna ed esterna.

Quest'ultima azione specialmente determina più intensa e rapida diminuzione dell'ossigeno emoglobinico in primo tempo.

È vero che anche nella flebonorcosi buona parte del cloroformio si elimina per i polmoni ed infatti data la quantità di cloroformio assai più piccola nel sangue arterioso rispetto alla quantità che si deve iniettare nella vena per avere lo stadio della tolleranza senza riflessi, Burkhardt crede che una parte più o meno grande di cloroformio abbandoni il sangue prima di rientrare nella grande circolazione.

Infatti gli esperimenti gli dimostrarono che il cloroformio in gran parte viene eliminato dai polmoni, prima di riuscire nel ventricolo sinistro. Questa eliminazione è così rapida che subito dopo terminata l'infusione, quasi tutto il cloroformio infuso si trova nell'aria espirata e solo una piccola parte (nel coniglio 0.08 0.15) resta nel corpo.

Pur tuttavia nella narcosi per inalazione è più intensa e tumultuosa l'azione del cloroformio sulle pareti delle vescicole polmonali. Si potrebbe dire che vi corre la analoga differenza a quella che si verifica nell'azione dell'idrogeno solforato a secondo che è dato ad inalare o portato nel retto.

Nel 1° caso arreca più facilmente la morte che nel secondo, perchè in questo pure venendo assorbito per il polmone arriva a quest'organo più distribuito nel tempo, cioè spiegando una azione più attenuata, meno violenta.

Nella flebonarcosi poi, la quantità di cloroformio meglio dosabile al *minumum* della sua azione anestetica, arriva al sangue in minore quantità.

Il quoziente spettrofotometrico della ossiemoglobina torna al normale dopo la flebonarcosi in un periodo pressochè eguale di quello che si verifica per la narcosi per inalazione, e non subito, perchè anche nella flebonarcosi l'elemento che più risente l'influenza del narcotico è il corpuscolo rosso del sangue, su cui il cloroformio quasi esclusivamente si fissa.

Questa azione sulle emazie è dimostrata dall'abbassamento del quoziente spettrofotometrico dell'ossiemoglobina, dalle emoglobinurie da emolisi che in alcuni casi si verifica, come Burkhardt, Poll, Giani (1), io e quelli che han praticata la

(1) Giani. *Sulla flebonarcosi.* Il Policlinico, Sez. Prat., 1909.

flobonarcosi han potuto constatare ed inoltre dalle modificazioni dell' isotonismo del corpuscolo rosso, come a me risulta da ricerche istituite sul sangue di conigli sottoposti alla flebonarcosi.

Riporto qui le risultanze di alcune determinazioni eseguite sulla resistenza delle emazie nei conigli prima e dopo la flebonarcosi, successivamente dopo 24, 48, 72, e 96 ore.

Per tali determinazioni mi sono valso di una seconda serie serie di conigli. giacchè non ho voluto con la presa del sangue per la determinazione della resistenza (sebbene trattavasi di poche goccie) disturbare menomamente l'equilibrio della massa sanguigna negli animali sottoposti alla ricerca spettrofotometrica.

Specificazione dei soggetti	Data dell'esame	Resistenza massima (sangue normale)	Resistenza minima (sangue normale)	Resistenza massima dopo flebonarcosi	Resistenza minima dopo flebonarcosi
Coniglio *A*, peso grm. 1760. Flebonarcosi ore 1.20. Cloroformio grm. 1	6 maggio 1910	0.46	0.52	..	..
	8 id. (dopo 24 ore)	..	..	0.48	0.56
	9 id.	..	..	0.46	0.54
	10 id.	..	..	0.46	0.52
	11 id.	..	..	0.46	0.52
Coniglio *B*, peso grm. 1900. Flebonarcosi ore 1. Cloroformio grm. 1.10	13 maggio 1910	0.44	0.52	..	..
	16 id. (dopo 24 ore)	..	..	0.48	0.56
	17 id.	..	..	0.46	0.54
	18 id.	..	..	0.46	0.52
	19 id.	..	..	0.44	0.52
Coniglio *C*, peso grm. 2100. Flebonarcosi ore 1. Cloroformio grm. 1.20	21 maggio 1910	0.46	0.52	..	..
	23 id. (dopo 24 ore)	..	..	0.46	0.56
	24 id.	..	..	0.46	0.56
	25 id.	..	..	0.48	0.56
	26 id.	..	..	0.46	0.52

Da queste esperienze risulta come dopo la flebonarcosi diminuiscano tanto la resistenza massima come la minima delle emazie. La resistenza massima subisce una diminuzione che è massima verso le 24 ore dopo, scema quindi la detta diminuzione fra le 48 e le 72 ore e quindi man mano va riportandosi verso il normale che in qualche caso più tardi anche sorpassa, corrispondentemente al potere da parte della emoglobina di fissare ossigeno. La resistenza minima diventa anche più piccola fra le 24-48 ore, va quindi progressivamente aumentando fino a ritornare verso la norma.

Questo modificarsi della resistenza delle emazie, dimostra l'azione diretta del cloroformio sulle medesime. Il ritorno alla norma della resistenza dei globuli rossi

ed il sorpassare anche dei limiti normali, dipende probabilmente dalla distruzione più rapida, per opera del cloroformio, delle emazie più labili, cioè di minore resistenza, che sono quelle di data più antica, nel loro ciclo vitale come dimostrò il Gallerani (1), onde il sangue libero da esse può fissare una quantità di ossigeno maggiore della norma.

Per tutto ciò risulta indubbia l'alterazione diretta dei corpuscoli rossi del sangue per la cloronarcosi fatta per inalazione o per iniezione endovenosa. Non è forse da escludersi nella cloronarcosi per inalazione un'azione indiretta sui globuli, nel senso che le alterazioni polmonali gravi in quella per inalazione limitando l'ematosi, possono indurre modificazioni indirette nella composizione del sangue per disturbi dei tessuti privati così di ossigeno i quali riverserebbero nel sangue prodotti anomali catabolici, agenti sulla integrità dei corpuscoli, nel qual caso non sarebbe l'alterazione diretta arrecata dal cloroformio sui corpuscoli, che indurrebbe tutte le modificazioni respiratorie corpuscolari, ma in parte le molteplici altre alterazioni espiratorie di tutti i tessuti.

A ciò conforterebbero le risultanze sperimentali sulle alterazioni dei tessuti, determinate dalla narcosi cloroformica, quali noi abbiamo preso in esame nel presente lavoro.

Ogni modificazione apportata sopra uno dei singoli gruppi della catena ai cui estremi stanno le due fasi assimilitiva e dissimilativa dei tessuti, arreca proporzionato risentimento su tutti gli altri gruppi collegati tra loro direttamente o indirettamente.

In genere nella narcosi l'azoto citoplastico che partecipa attivamente ai processi di sviluppo e che non viene interessato nel suo metabolismo dagli stimoli fisiologici, viene interessato da altri stimoli anomali che provano una distruzione profonda della sostanza vivente.

Il Vidal trovò che dopo l'anestesia cloroformica l'azoto dell'urina aumenta per esagerata eliminazione dell'acido urico e della creatinina, mentre l'urea diminuisce e scompare l'acido ippurico. Così dicasi del cloro (Zeller e Kast), dello zolfo e fosforo (Zeller, Kast, Mester, Vidal).

Nella narcosi in genere i processi di ossidazione sono paralizzati, la sostanza vivente non assume ossigeno, anche se il bisogno ne è accresciuto (Wintershin, Bondy, Prölich e Heaton) e la dissimilazione vi opera come quando viene impedito l'arrivo di ossigeno.

Nella narcosi alcoolica ed eterea prolungata si trovano presenti grandi quantità di prodotti di incompleta combustione, quali acetone ed acido lattico che vengono eliminati con l'urina; con il limitarsi dei processi di ossidazione perdurano quelli di scissione.

Si ammette anche che i gruppi trasportatori di ossigeno vengano labilmente legati dal narcotico, onde per questo sarebbe abolita la loro capacità di normale funzione.

---

(1) GALLERANI. *Résistance de la combinaison entre l'hémoglobine et le stroma des corpuscules sanguins dans le jeune*. Arch. it. de Biolog, XVIII, f. III.

Comunque, direttamente od indirettamente questo è certo che nella narcosi cloroformica per inalazione o per via venosa, si alterano, in modo sottile ma profondo, chimismo e funzione delle emazie, ma che in ogni modo le alterazioni sono meno intense per la flebonarcosi.

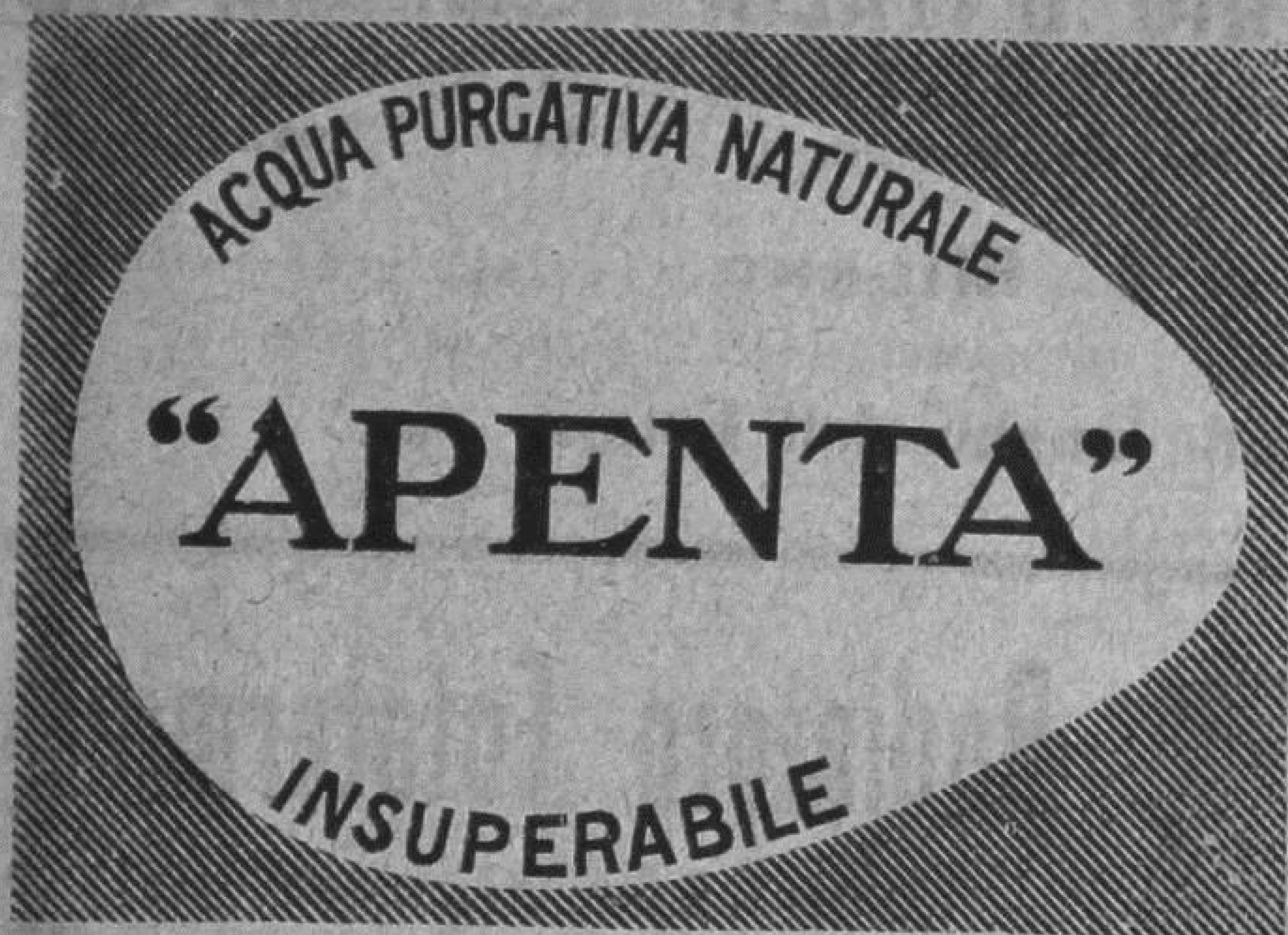
II.

Istituto di patologia speciale chirurgica della R. Università di Bologna
diretto dal Prof. ALFONSO POGGI

Le modificazioni morfologiche del sangue nella narcosi eterea e nella cloronarcosi

Ricerche comparative sperimentali per il Dott. AURELIO POGGIOLINI.

Le moderne ricerche ematologiche hanno dimostrato la grande influenza che le varie malattie esplicano sulla formula del sangue, donde l'utilità di esse ricerche come mezzo di diagnosi e di prognosi; nelle malattie chirurgiche (traumi, lesioni infiammatorie, neoplastiche, parassitarie, ecc.) è pure stata dimostrata questa influenza; però il valore di questi dati, forniti dall'esame del sangue, può essere in parte diminuito da altri fattori, che le lesioni, suscettibili di trattamento chirurgico, esigono: così lo stesso atto operativo, l'anestesia ed altri fattori di minore importanza; da ciò risulta evidente l'alto valore che possono avere ricerche, intese a stabilire quale sia l'azione esplicata dagli anestetici e specialmente da quelli generali (perchè più in uso) sulla costituzione del sangue. A questo riguardo le esperienze sull'uomo e sugli animali, condotte da altri autori, sono abbastanza numerose, ma per le ragioni, cui abbiamo or ora accennato, si comprende che i dati raccolti da esami condotti sull'uomo hanno un valore molto relativo e ciò perchè, quando si applica sull'uomo la narcosi eterea o quella cloroformica si interviene per una *malattia*, la quale il più delle volte esplica essa stessa un'azione sulla costituzione del sangue, o su tutti gli elementi o su parte di questi, potendosi avere per tal modo modificazioni del numero dei globuli rossi, della resistenza di questi, della formula leucocitaria, ecc.; di qui deriva una grave difficoltà pei ricercatori, che han voluto stabilire quale sia l'influenza che le narcosi eterea e cloroformica esplicano sul sangue, di differenziare ciò che spetta a queste ultime da quanto è la conseguenza del processo morboso per il quale la narcosi è richiesta: i risultati che ci dànno Pisa, Silhol, Gianasso, Brun, Loevy, Paris, Perrucci, Bloch, per dir solo i principali, hanno, a nostro avviso, un valore assai relativo, perchè essi non tengono nel dovuto conto l'azione che sul sangue può avere esplicata la malattia. A ciò deve aggiungersi un altro fatto: l'influenza che, per sè stesso, esplica *l'atto operativo*, indipendentemente dalla narcosi e dalla natura del processo morboso, influenza resa nota dalle ricerche di Azzurrini, Schultze, Massaret, Maxon-King, Wassermann, Carpi, Bloodgood e che si manifesta con una leucocitosi polinucleare, spesso marcata, la quale, secondo Banti, deriva dall'azione chemiotattica positiva di sostanze (detriti di tessuti, ecc.), poste in libertà dal trauma operatorio ed entrate nel circolo generale, dove esse attirano quelle forme di leucociti che hanno



INFERMIERA educata e di buona famiglia tedesca, 28 anni, che parla inglese, francese, tedesco e italiano, cerca posto presso una clinica chirurgica privata in Italia. Ha ricevuto educazione professionale a Berlino ed in Svizzera; sta facendo esame di stato per infermiera in Germania. Cerca posto pel prossimo aprile o più tardi. Certificati e raccomandazioni personali mandati a richiesta. Salario lire 65 mensili.

B. D. 12 *Langendreer* b. *Bochum*, Ospedale comunale. Westfalia.

IODO-LECITINA CUTOLO

Combinazione organica di Iodo, innocua e perfettamente assimilabile per uso ipodermico, sterile ed indolente

dei Dottori A. ed E. CUTOLO, chimici

(Cura razionale dell' artritismo, linfatismo, scrofolosi, tubercolosi chirurgiche, clorosi, cachessie, ecc.)

E' un preparato ipodermico in cui con speciale processo chimico, il iodo è fissato alla lecitina in una forma organica stabile. Si ha così l'unione del rimedio più eroico, **IODO** (che irritando il protoplasma non solo stimola i processi nutritivi delle singole cellule, ma distrugge direttamente i parassiti, e, per azione chemiotassica, le tossine derivanti) con l'agente più efficace, **LECITINA**, per fornire alle cellule e soprattutto ai nervi, ai muscoli, alle ossa, al sangue, i materiali necessarii alla loro ricostituzione e riparare le perdite dovute alla loro disintegrazione. La **IODO-LECITINA** riassume, quindi, per eccellenza, la cura iodica e la cura fosforata, poichè essa è l'unione dei due più eroici rimedii.

L'accurata preparazione assicura la massima tollerabilità del rimedio, che entra nella trama dei tessuti, senza provocare reazioni dannose, ed, eliminandosi lentamente, agisce a lungo ed intensamente. Il preparato contiene da 1 a 5 centigrammi di Iodo metallico (titolo A. B. C. D. E.) e sempre 10 centigrammi di Lecitina ex ovo per c. c.

Scatola L. **4,50**; per posta L. **4,75**

2

FARMACIA CUTOLO — Via Roma, 404 — NAPOLI

SPERMINUM - POEHL

Essenza Spermini - Poehl

30 gocce **3** volte al giorno ½ ora prima dei pasti, prese con acqua alc. o latte.

Sperminum Poehl per iniezioni

Sperminum-Poehl disseccato, per clistere

contro: **Neurastenia, marasmi senili, disturbi isterici, malattie di cuore** (miocarditi, ipertrofia del cuore), **arteriosclerosi, sifilide, tubercolosi, tifo, malattie del rachide, impotenza nevrastenica, paralisi, reumatismi cronici, podagra, anemia,** ecc., negli **esaurimenti** e nelle **convalescenze.**

Cerebrin-Poehl (Synergo-Cerebrin) contro **epilessia — alcoolismo — affezioni nervose.**

Thyreoidin-Poehl (Synergo-Thyreoidin) contro **obesità — eclampsia — malattie della pelle, myxoedema,** ecc

Mammin-Poehl (Synergo-Mammin) contro il **fibroma dell'utero — menorragie — metrorragie, endometriti — dismenorrea,** ecc.

Ovarin-Poehl (Synergo-Ovarin) nelle **manifestazioni nervose, dipendenti dal clima** dopo l'Ovariotomia, nella **amenorrea, isterismo, clorosi.**

Reniin-Poehl (Synergo-Reniin) contro **nefriti parenchimatose, insufficienza renale, uremia.**

1. **Pastiglie** per uso interno
2. Ampolle per iniezione.

Si spedisce gratis dietro richiesta il **Compendio Organoterapeutico,** comprendente la letteratura, le indicazioni ed i modi d'uso.

Adrenal-Poehl elemento efficace nelle **nefriti secondarie — vaso costrittore — antiflogistico — emostatico,** ecc.

Tubi da 0,002, Soluzione 1 : 1000 - 10,0 e 30,0.

Si vendono in tutte le principali Farmacie.

Rappresentanti generali e depositari per l'Italia: **PREISER E C. - MILANO**

Letteratura gratis e franco dall'*Istituto Organoterapeutico* Prof. Dott. V **POEHL e FIGLI,** PIETROBURGO (Russia)

Pregasi vivamente di guardarsi dalle imitazioni e contraffazioni

NELLA SIFILIDE si ottengono guarigioni insperate coll'Atoxyl Lorot. L'Atoxyl forma la base del 606. L'Atoxyl Lorot è una delle migliori preparazioni. In fiale L. 6.50, in pillole o gocce L. 5. — Vaglia all'*Agenzia del Policlinico* - ROMA, Depositaria Generale per l'Italia.

più vivi i movimenti ameboidi, cioè i polinucleati; inoltre bisogna tener calcolo del fatto che ogni atto operativo è accompagnato da *perdite di sangue*, le quali, specialmente se notevoli, secondo le ricerche di Bézançon-Labbé, Hunerfauth, Lyon, Rieder, Hall, Heubank, Ehrlich, Lazarus, ecc., hanno una influenza sugli organi ematopoietici. Bisogna poi anche considerare il tempo relativamente breve (dalla maggior parte degli autori pochi giorni) in cui queste ricerche sono state continuate. Oltre alle cliniche, esiste un certo numero di ricerche sperimentali, fra cui principali quelle di Bennassi, Baccarani, Loevy e Paris, Perrucci, Bloch ed altri, però, anche riguardo a queste non può lo critica rimaner muta, perchè gli sperimentatori non si sono curati di alcune condizioni di determinismo sperimentale, a cui hanno sottoposti i propri animali e fra queste soprattutto è notevole il fatto dell'essere stati gli animali legati e del non essersi sufficientemente tenuto conto del tempo trascorso dai pasti; donde, come conseguenza, condizioni di modificata formola ematologica, non inerenti alla narcosi: vogliamo dire la *leucocitosi traumatica e da stasi*, per ciò che riguarda la legatura degli arti degli animali e la leucocitosi fisiologica *digestiva*, per quanto concerne i pasti: le numerose ricerche fisiologiche, che riguardano l'azione della digestione sul sangue e quelle di Panzacchi e Casoni sull'azione dei lacci elastici dimostrano ciò all'evidenza.

Crediamo inutile insistere maggiormente su questi fatti; dall'esame di essi risulta già abbastanza chiaramente la causa delle grandi incertezze, che ancora si hanno sull'azione esplicata dagli anestetici generali sulla formola ematologica. Nostro scopo nel presente lavoro è di verificare sperimentalmente quale sia l'azione che possono il cloroformio e l'etere esplicare sulla crasi sanguigna, indipendentemente dall'intervento di quei fattori a cui abbiamo accennato e che non sono stati tenuti nel dovuto conto dagli osservatori; perciò noi ci siamo proposti di condurre una serie sistematica di ricerche sperimentali su animali sani, non sottoposti a traumatismo e ad una distanza sufficiente dal periodo digestivo, usando come anestetici generali il cloroformio e l'etere e ciò non solo allo scopo di poter portare un contributo definitivo alla questione dell'influenza, che l'anestetico in sè e per sè esercita sulla costituzione del sangue, ma anche per poter rilevare quali sono le differenze fra l'influenza che su questo esplica il cloroformio e quella esplicata dall'etere, che è quanto dire, di ricercare quale dei due anestetici sia il meno dannoso alla morfologia del sangue.

Prima di passare a descrivere minutamente le nostre esperienze, crediamo opportuno di far precedere alcune nozioni sui risultati, ottenuti dagli altri ricercatori, per quanto si riferisce ai globuli bianchi, ai globuli rossi ed all'emoglobina e ciò anche per for rilevare le differenze che, quantunque in condizioni di osservazione non del tutto esatte, i vari osservatori hanno notato esistere fra narcosi eterea e cloroformica.

Tutti gli autori ammettono, che nell'uno e nell'altro metodo esiste un rapporto diretto fra le alterazioni del sangue e la durata, la profondità della narcosi.

Per quanto riguarda *l'emoglobina* furono osservate all'esame spettroscopico, quando la narcosi *cloroformica* era prolungata e profonda, le strie di assorbimeto della metaemoglobina, il tasso emoglobinico per i più sarebbe in diminuzione,

mentre Gianasso non avrebbe osservata alcuna modificazione degna di nota; nella *narcosi eterea* il fatto più importante, notato, è l'aumento del tasso emoglobinico ed anche in essa è stata verificata la trasformazione in metaemoglobina.

Più importanti sono i dati raccolti dai vari osservatori sull'influenza esplicata dall'etere e dal cloroformio *sui globuli rossi*. Nella *cloronarcosi* in generale sono state riscontrate modificazioni nella forma, nella struttura, nella colorazione, nella resistenza dei globuli rossi, una diminuzione del numero di questi; le ricerche già dei primi autori, che si occuparono di ciò, confermate dalle più recenti, come quelle di Ajello, Tedeschi, Benassi, Baccarani, Brun, Gianasso e di molti altri, stanno a dimostrare un rapporto fra le inalazioni di cloroformio e queste alterazioni e non soltanto le indagini cliniche e sperimentali hanno dimostrato ciò, ma anche le ricerche *in vitro*; invece *nella narcosi eterea*, ad eccezione di Weil, che ammette una diminuzione del numero dei globuli rossi, in generale è stato osservato un aumento di questo, non accompagnato a modificazioni strutturali e della resistenza, degne di nota.

In entrambi i metodi di narcosi generalmente è stato osservato che e variazioni del tasso emoglobinico sono proporzionali a quelle numeriche dei globuli rossi.

Dove i risultati sono più incerti è in quello che si riferisce ai *globuli bianchi*, perchè i ricercatori non han tenuto calcolo delle condizioni che abbiamo precedentemente enumerate e che, all'infuori della narcosi, potrebbero spiegarci, da sole, i risultati ottenuti in relazione ai leucociti: una diminuzione del numero di questi fu riscontrata da Benassi in seguito a *cloronarcosi*; Loevy e Paris, Silhol osservarono una diminuzione seguita da aumento; Gianasso ora aumento, ora diminuzione; da tutti gli altri è stata notata una leucocitosi più o meno evidente, senza un rapporto costante di tempo di comparsa e di durata, rispetto alla praticata narcosi. Altrettanto incerti son, per quello che riguarda il numero dei globuli bianchi, i risultati ottenuti nella *eteronarcosi*, in seguito alla quale si è generalmente riscontrata leucocitosi.

Ma più che pel numero dei leucociti troviamo una grande incertezza tanto nella cloro- che nella eteronarcosi per quanto concerne la *formola leucocitaria*: così nella cloroformica Benassi ha osservato mononucleosi, Silhol polinucleosi neutrofila, Loevy e Paris mononucleosi seguita da polinucleosi neutrofila. Brun e Perrucci polinucleosi neutrofila seguita da mononucleosi; Gianasso ora aumento ora diminuzione di tutte le forme di leucociti, altri non avrebbero trovate modificazioni, degne di nota, nella formola leucocitaria stessa. I mielociti e i polinucleati eosinofili e basofili furono sempre trovati scarsi o mancanti.

Premesso questo brevissimo riassunto, passiamo a descrivere le nostre esperienze, illustrandone la tecnica e il procedimento sperimentale.

Parte sperimentale.

Le nostre esperienze sono state tutte eseguite su conigli sani, robusti e giovani; di ognuno è stato praticato l'esame prima di ogni esperienza.

Tanto per la narcosi eterea quanto per la cloroformica la tecnica è stata la medesima e cioè: nessun impiego di lacci, nè di altri mezzi coercitivi, perchè, come

già si è detto, essi apportano per sè stessi modificazioni sulla crasi sanguigna; scelta di un animale digiuno da parecchie ore. Il coniglio, tenuto fermo dolcemente dalle mani di un assistente, è stato cloro- o eterizzato (e per questo ci siamo serviti di cloroformio e di etere dell'uso comune), applicando sulle narici battuffoli di cotone, imbevuti di una quantità, mai troppo considerevole, dell'anestetico, in modo da ottenere una narcosi progressiva, come si usa nella clinica umana; la narcosi dopo aver raggiunto un grado profondo (fino alla scomparsa del riflesso corneale) ha avuto sempre la medesima durata (circa mezz'ora).

Dopo un numero vario di esperienze, condotte come risulta dal protocollo, gli animali sono stati uccisi, impiegando lo stesso anestetico a dosi elevate; di ognuno è stata praticata una necroscopia completa, al fine di ricercare (fatto per la indole delle nostre esperienze importantissimo) se esisteva una coccigliosi: in nessun caso questa è stata anatomicamente constatata. Per la tecnica dell'esame del sangue ci siamo attenuti a quella, comunemente in uso, sempre evitando, che questi esami cadessero nel periodo della leucocitosi digestiva e a questo scopo sono stati praticati tutti almeno 4 ore dopo i pasti. Raccolto il sangue dalla vena marginale dell'orecchio, è stato usato per il dosaggio dell'emoglobina l'emometro di Fleisihl e per il conteggio dei globuli l'apparecchio di Hayem-Nachet; come tecnica di colorazione abbiamo usato metodicamente tanto il May-Grümwald pei preparati ottenuti « per strisciamento », quanto la colorazione vitale nei preparati « a fresco » impiegando una miscela di soluzioni alcooliche di Brillantcresylblau e Sudan III. Come limiti normali del numero dei globuli bianchi e dei globuli rossi ci siamo serviti delle cifre stabilite da Masetti e Rubinato, secondo cui i globuli bianchi oscillano fra 3 e 13,000 (media 7/10,000) e i globuli rossi fra 4 e 7 milioni e mezzo (media 5/6,000,000).

Come risulta dal protocollo delle esperienze, specialmente per quello che riguarda la formola leucocitaria e, in particolare, il reciproco rapporto fra linfociti e polinucleati, si hanno anche prima della narcosi reperti assai variabili; ma si sa che, a differenza di quanto si osserva nell'uomo sano, in cui si hanno cifre relativamente costanti; nel coniglio la formola leucocitaria è variabilissima, pure essendo l'animale perfettamente sano: di ciò non è stata data ancora una spiegazione sufficiente: abbiamo fatto notare questo, perchè alcuni nostri reperti, anche prima della narcosi, potrebbero far pensare ad un errore di tecnica o di conteggio; questo fatto, che potrebbe in parte togliere valore alle nostre esperienze, non ne ha alcuno, perchè, come risulta dai nostri diagrammi, le differenze sostanziali rispetto al limite prenarcotico permangono dopo la narcosi, qualunque sia stato prima di questa il rapporto fra le varie forme di leucociti.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE

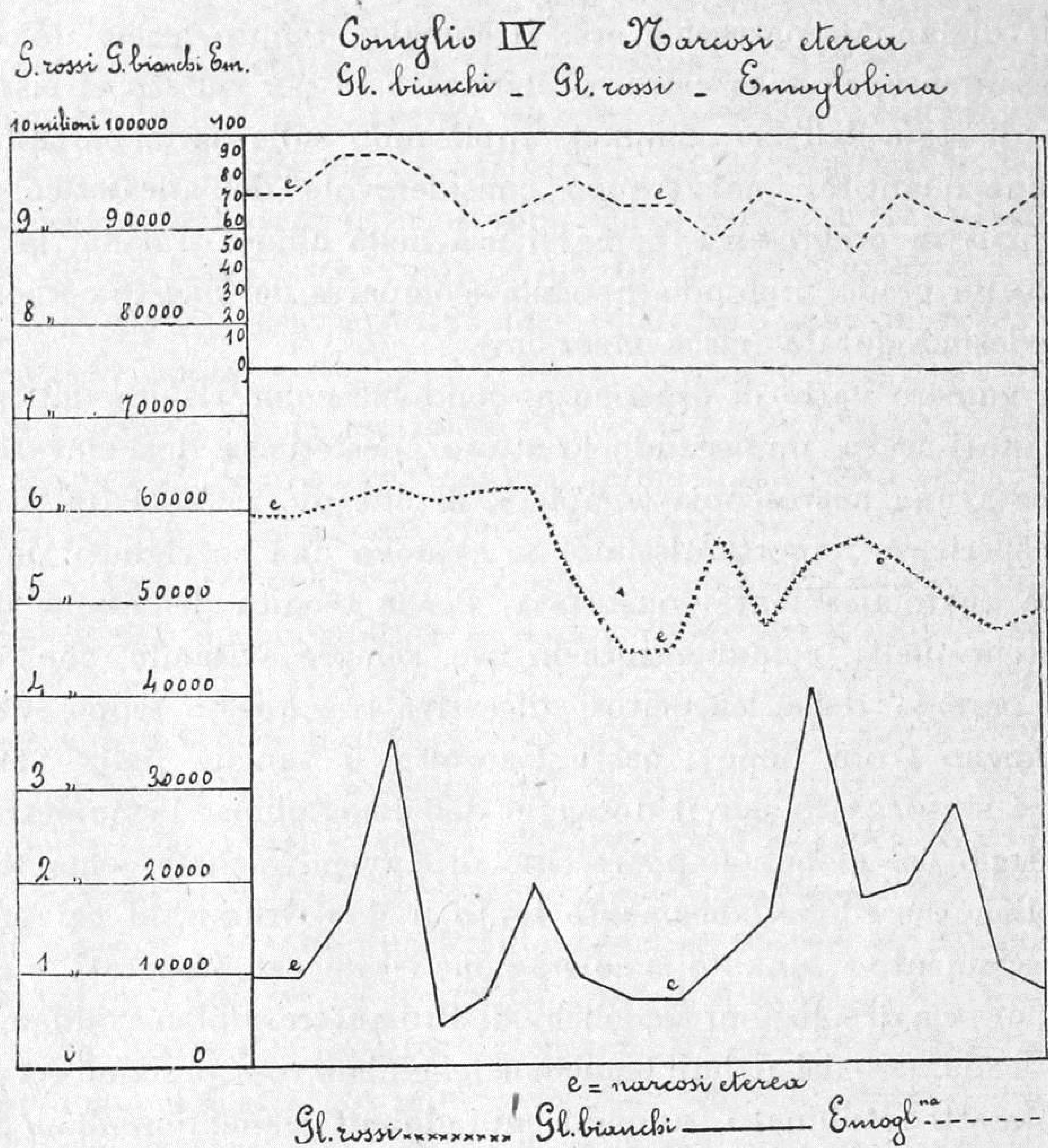
Per le grafiche 1, 2, 4, 6, 7, 8, 10, 12:

La curva	continua	rappresenta	i leucociti
Id.	a crocette	id.	le emazie
Id.	tratteggiata	id.	l'emoglobina

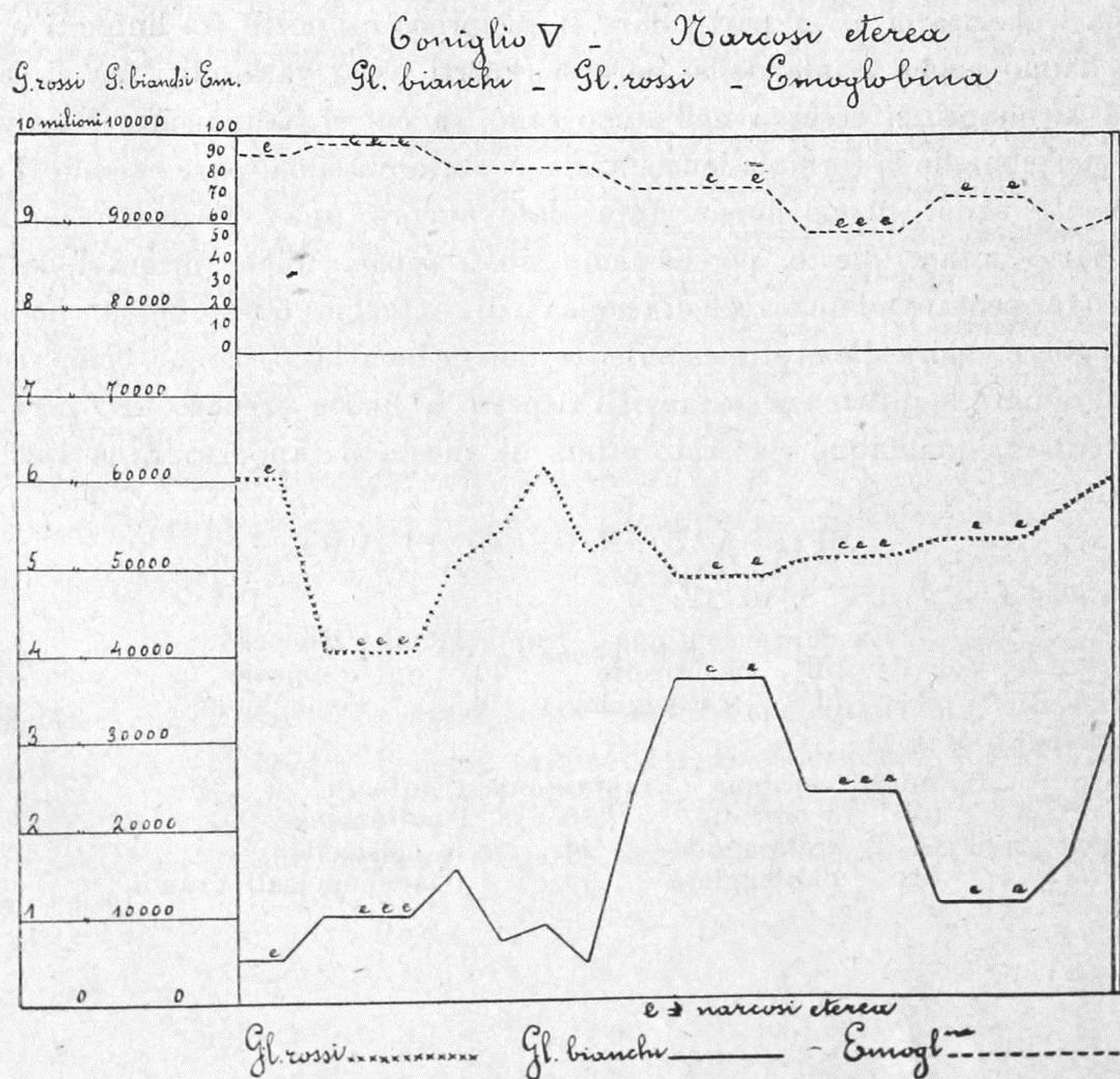
Per le grafiche 3, 5, 9, 11:

La curva	continua	rappresenta	i linfociti
Id.	a crocette	id.	i polinucleati
Id.	tratteggiata	id.	le mastzellen
Id.	punteggiata	id.	i mononucleati grandi

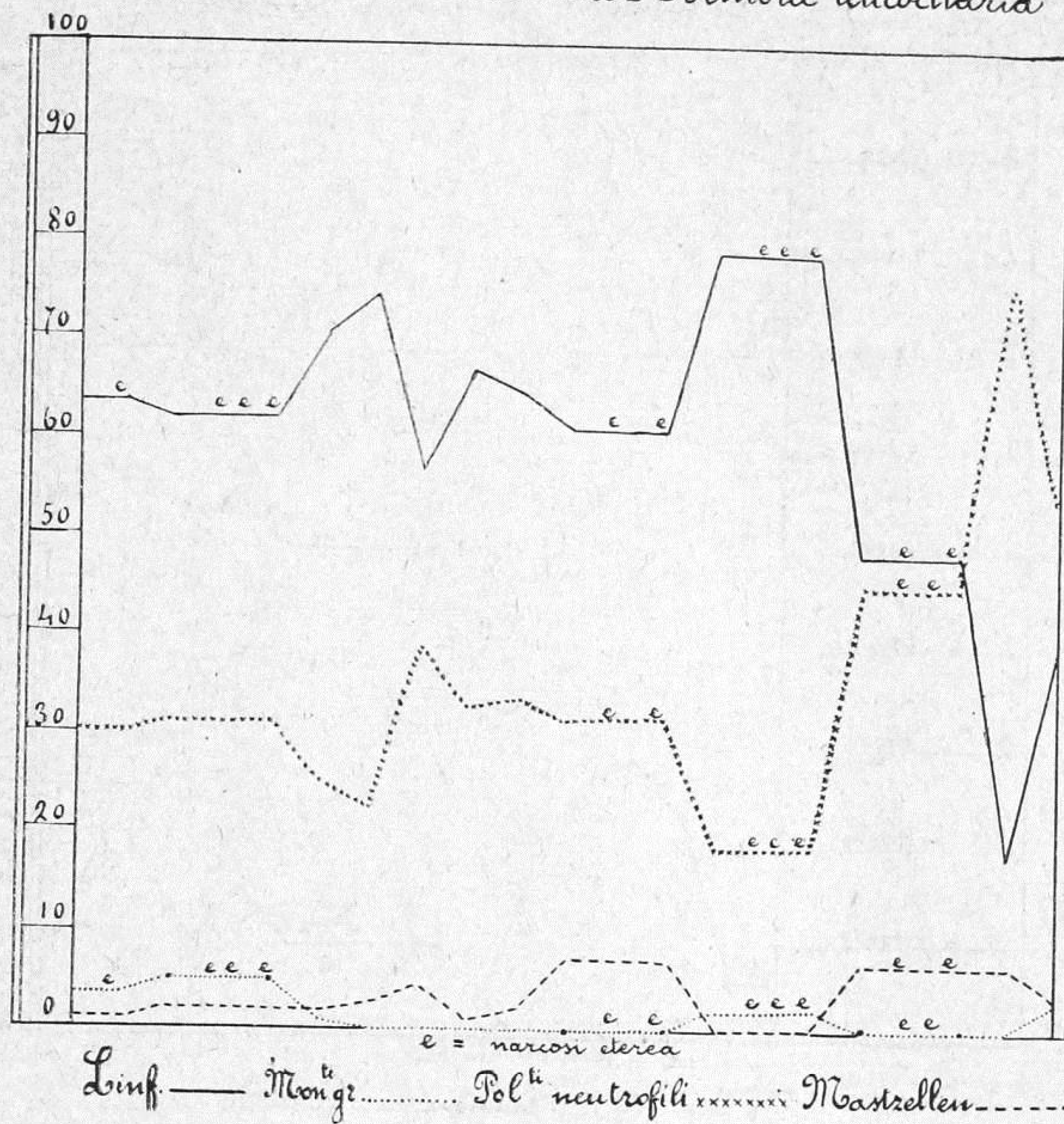
Grafica 1.



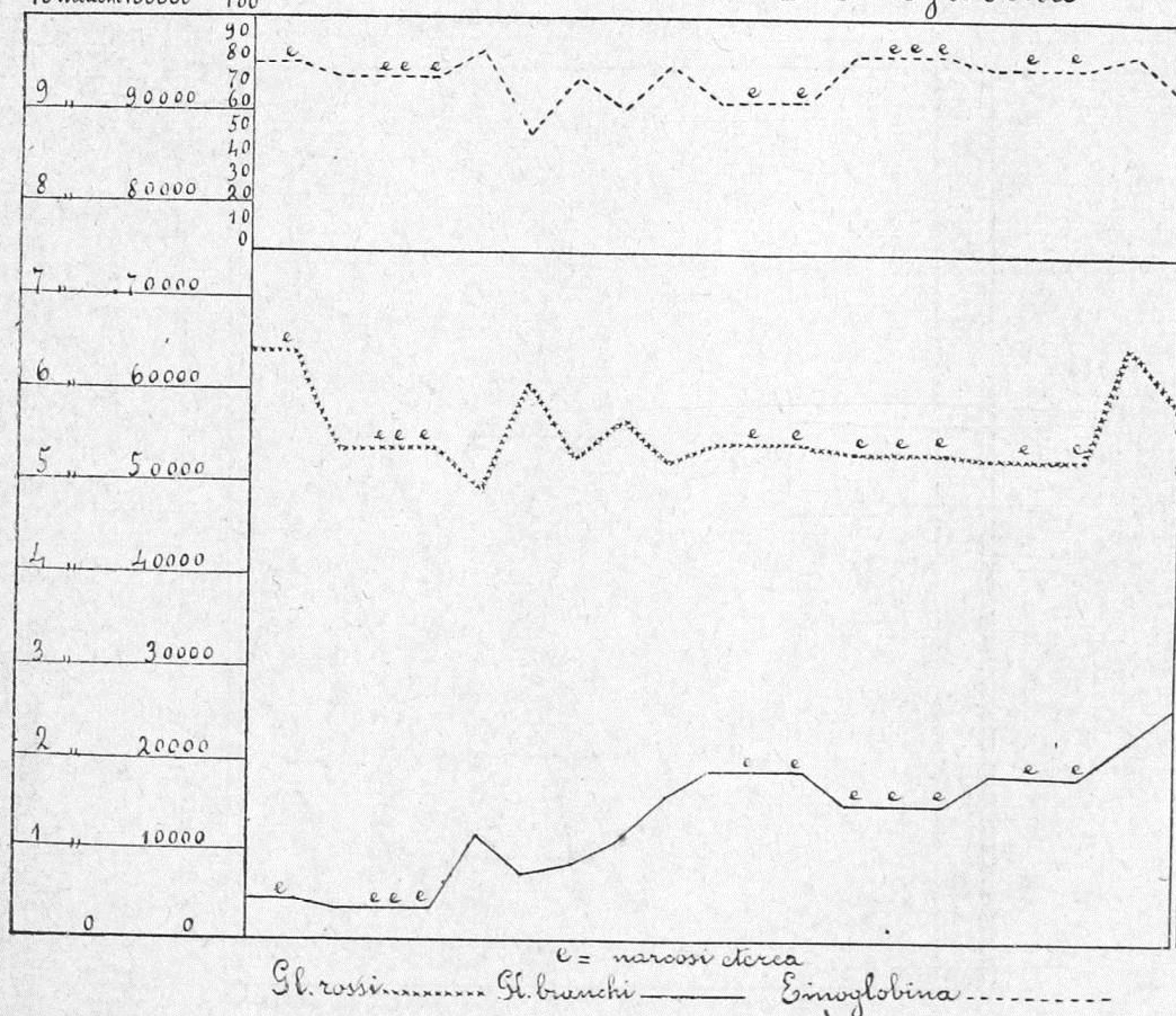
Grafica 2.



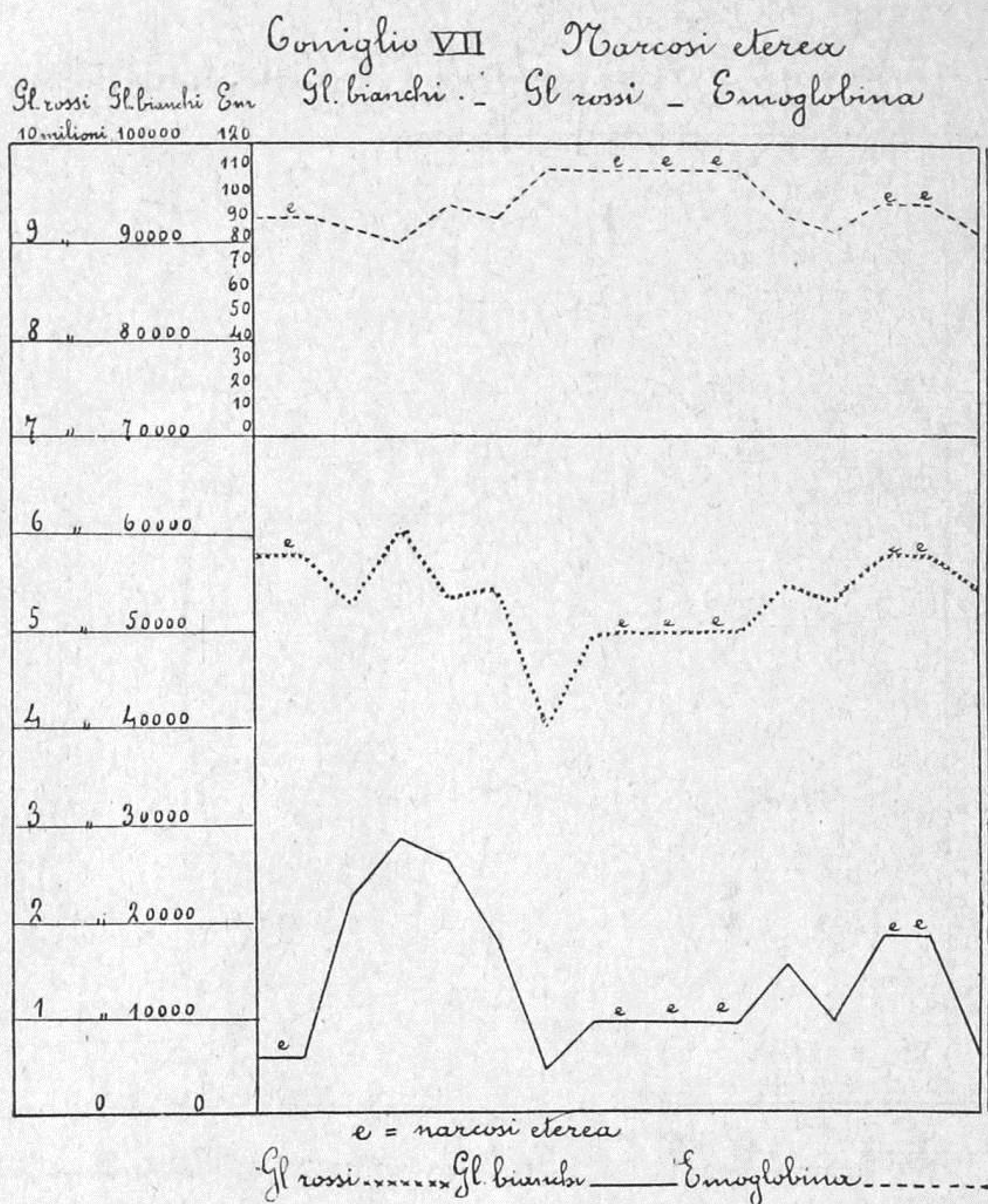
Grafica 3.



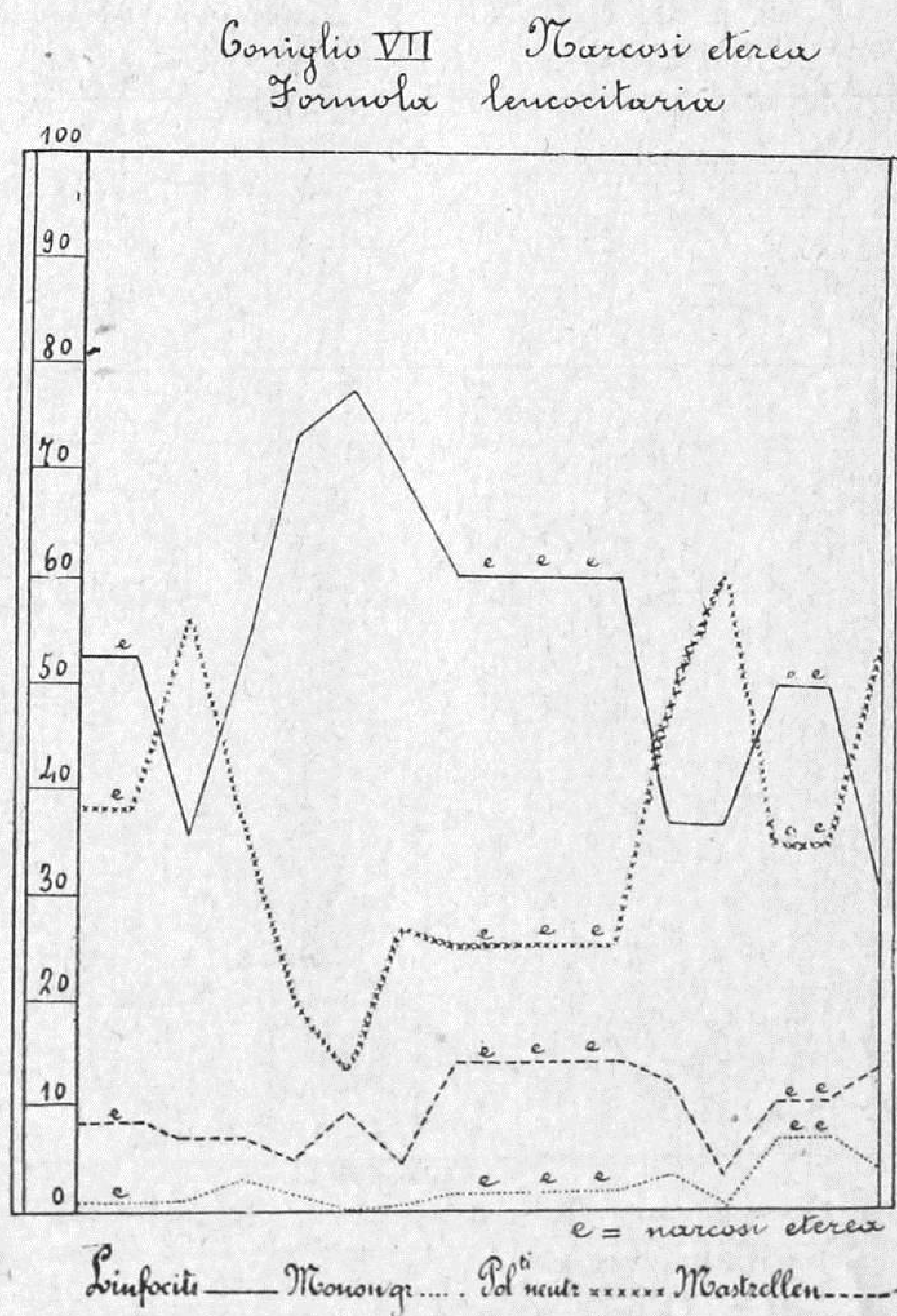
Grafica 4.



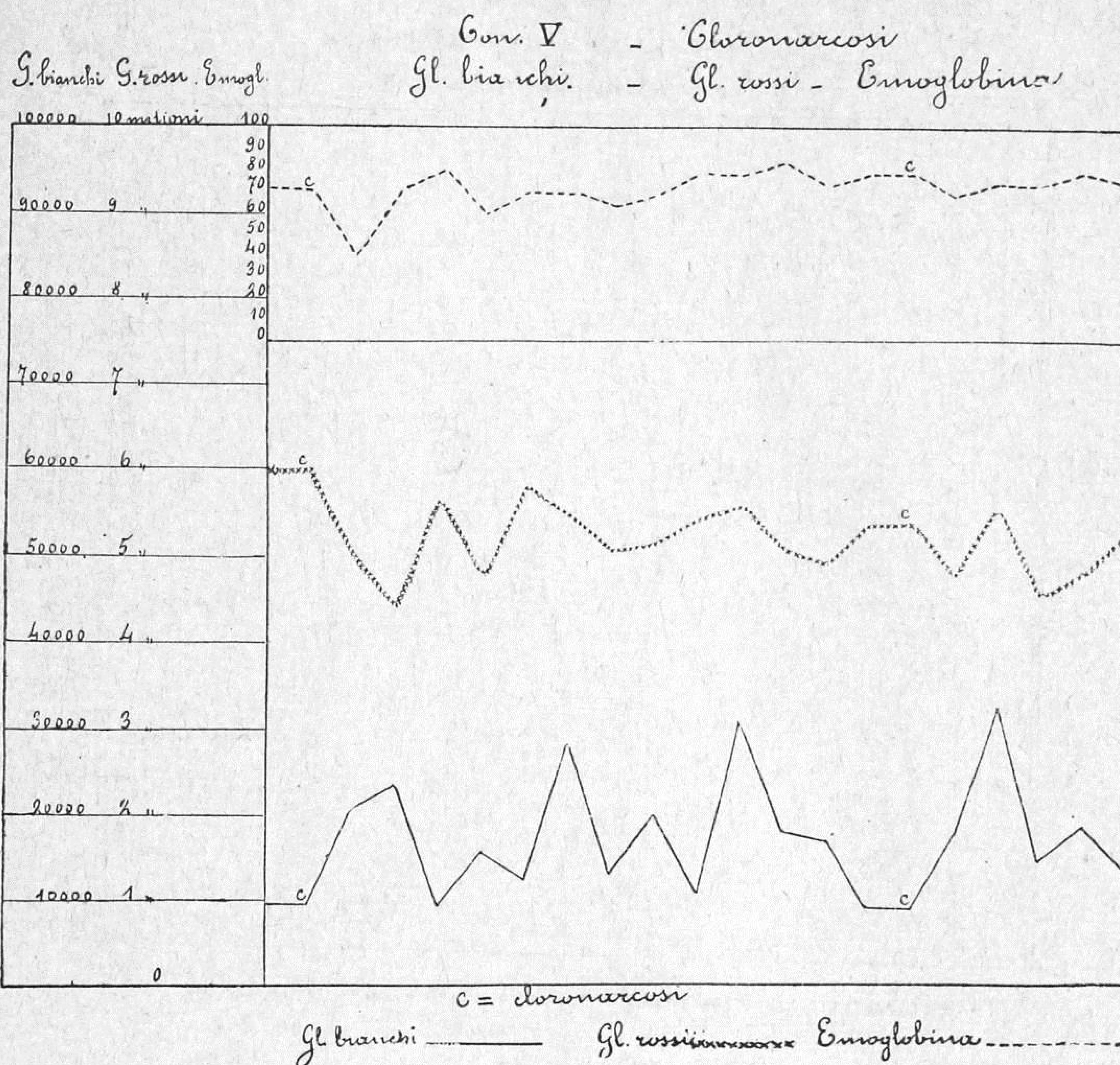
Grafica 5.



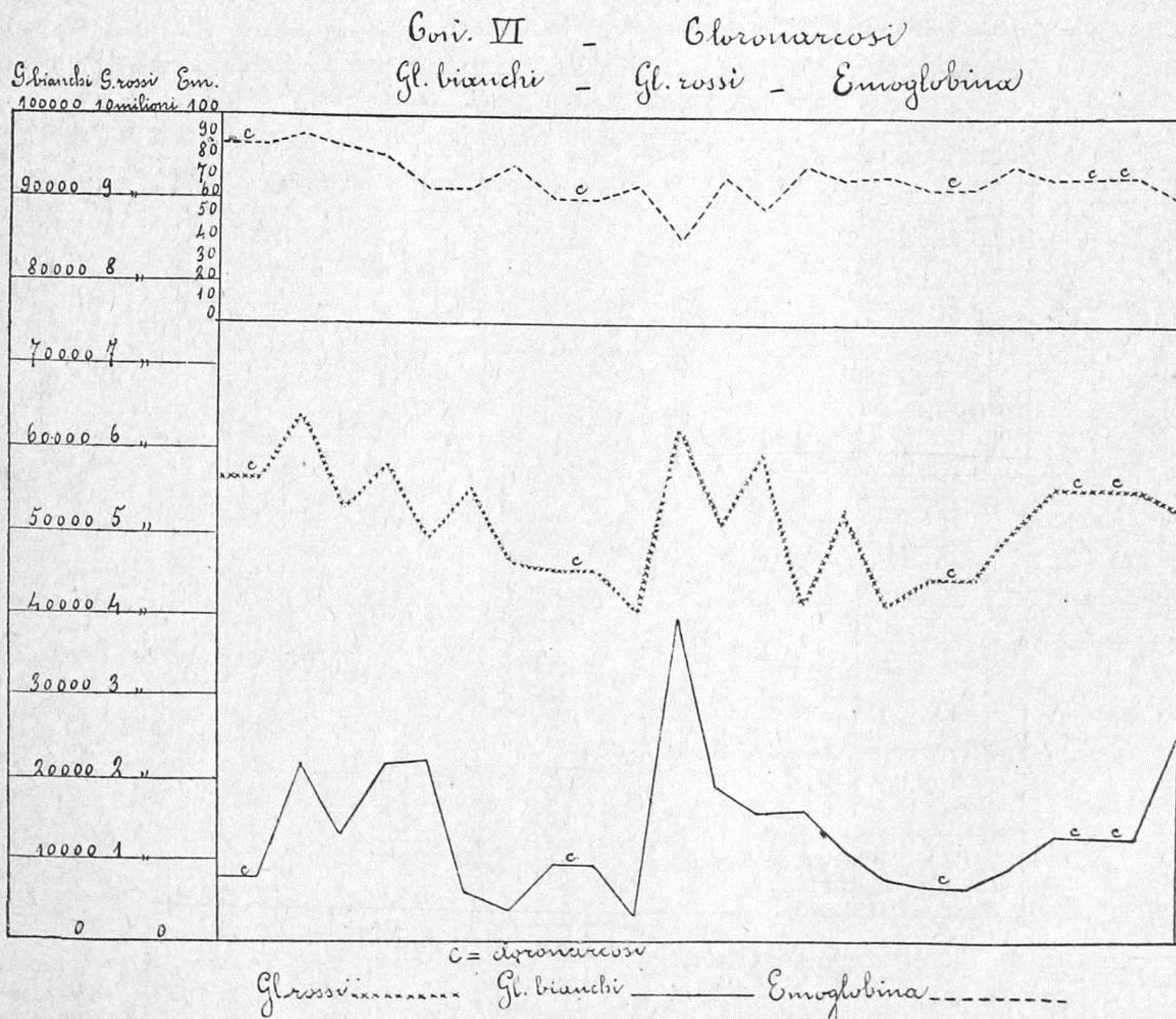
Grafica 6.



Grafica 7.

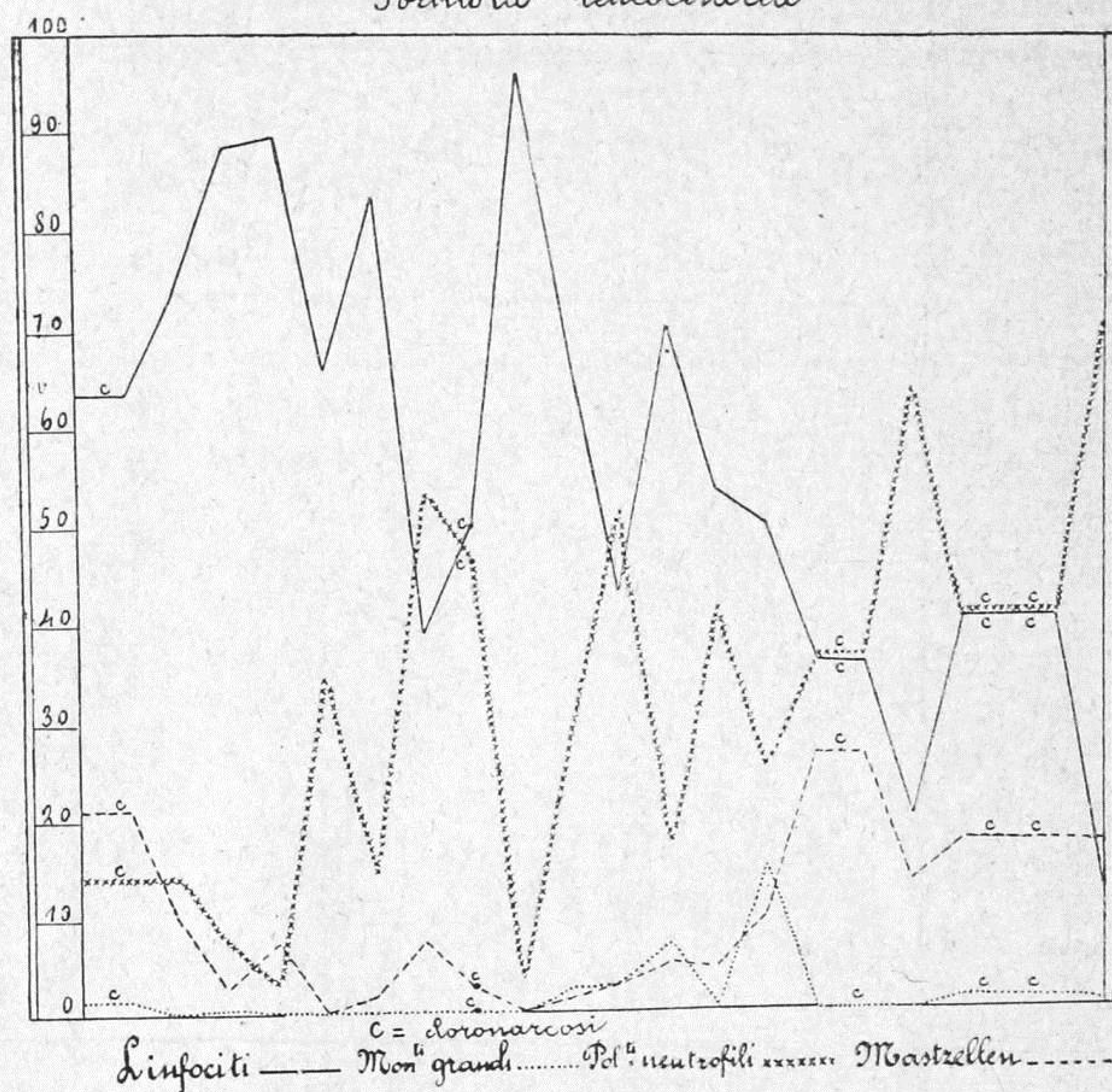


Grafica 8.



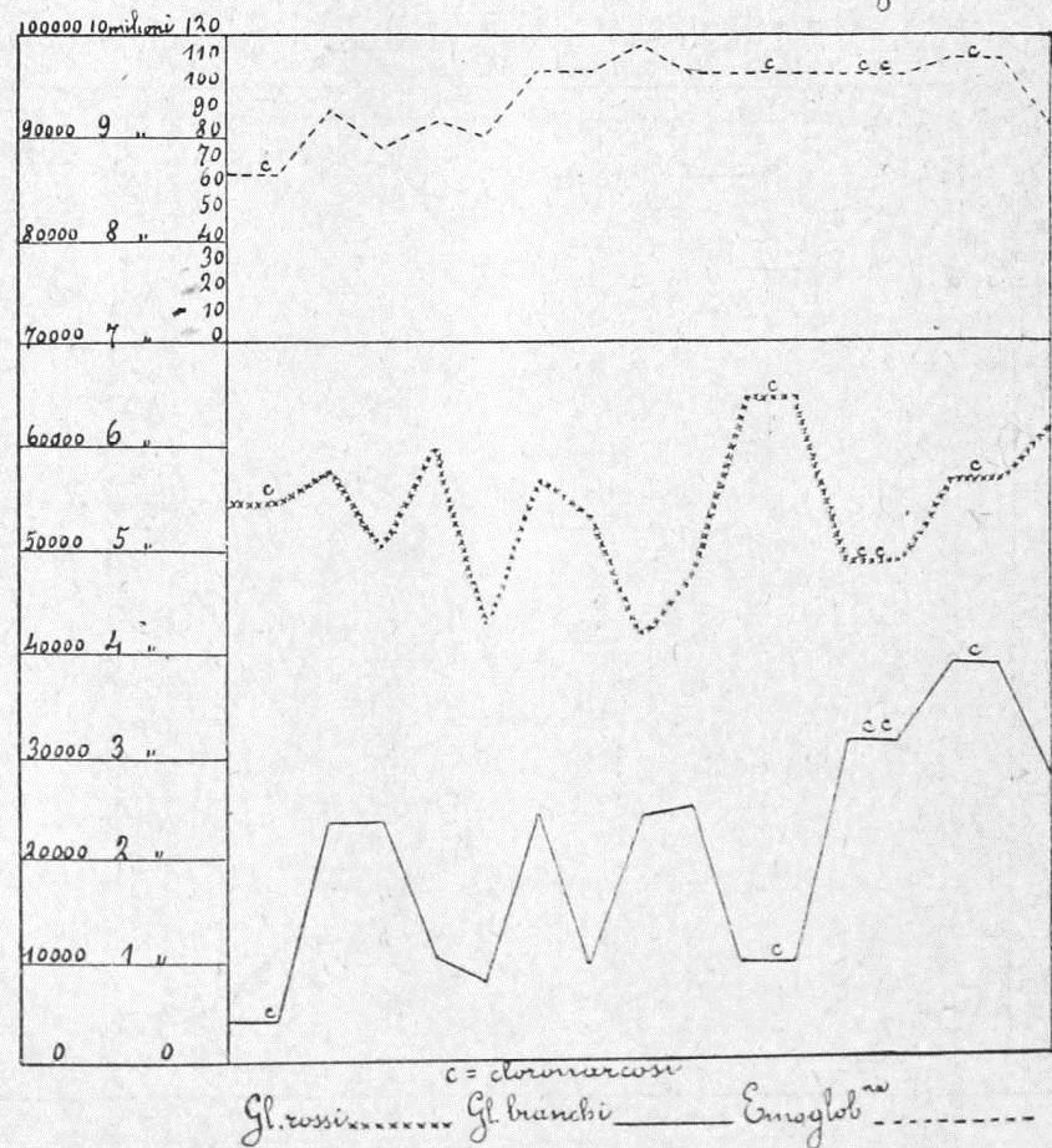
Grafica 9.

Con VI _ Cloronarcosi
Formola leucocitaria

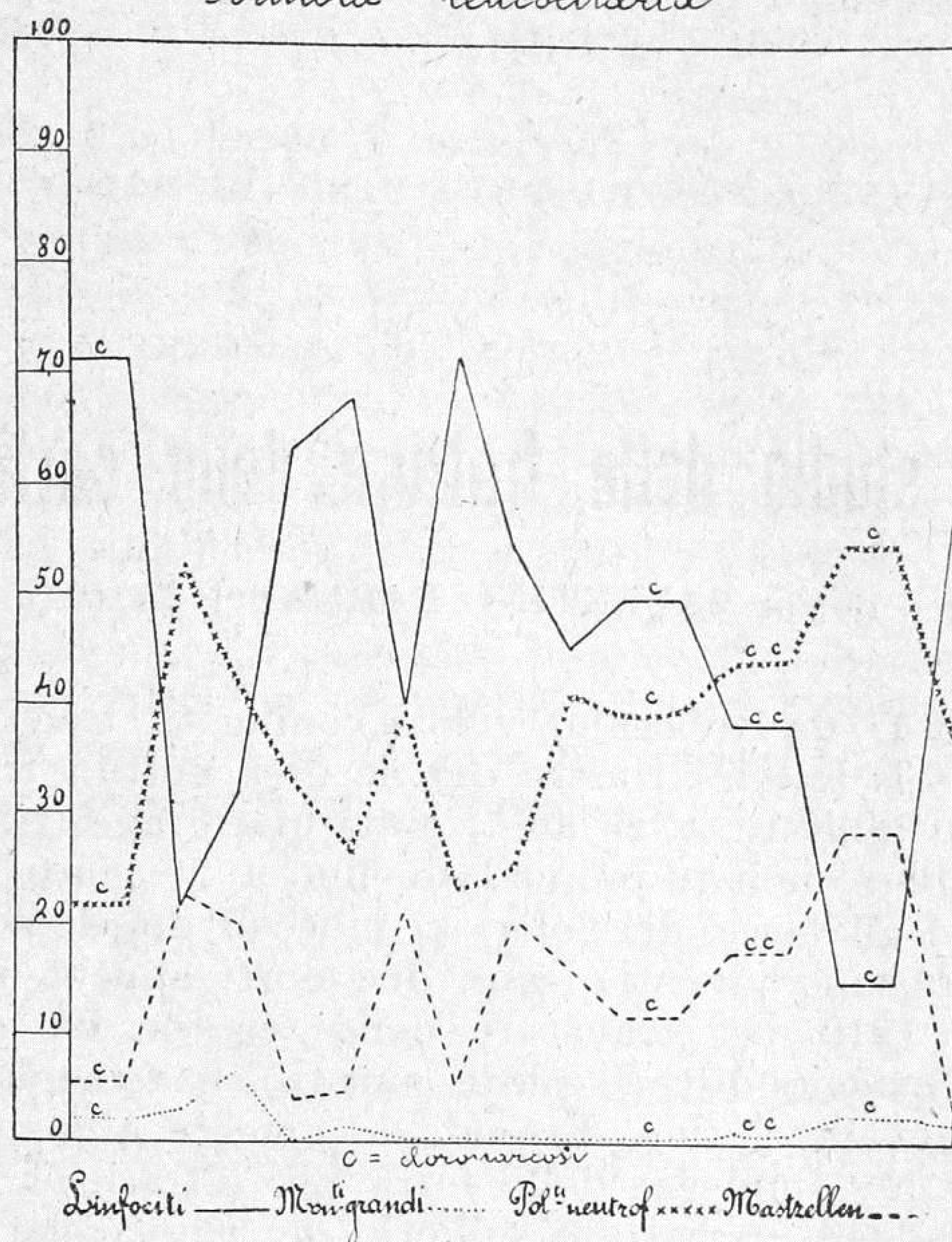


Grafica 10.

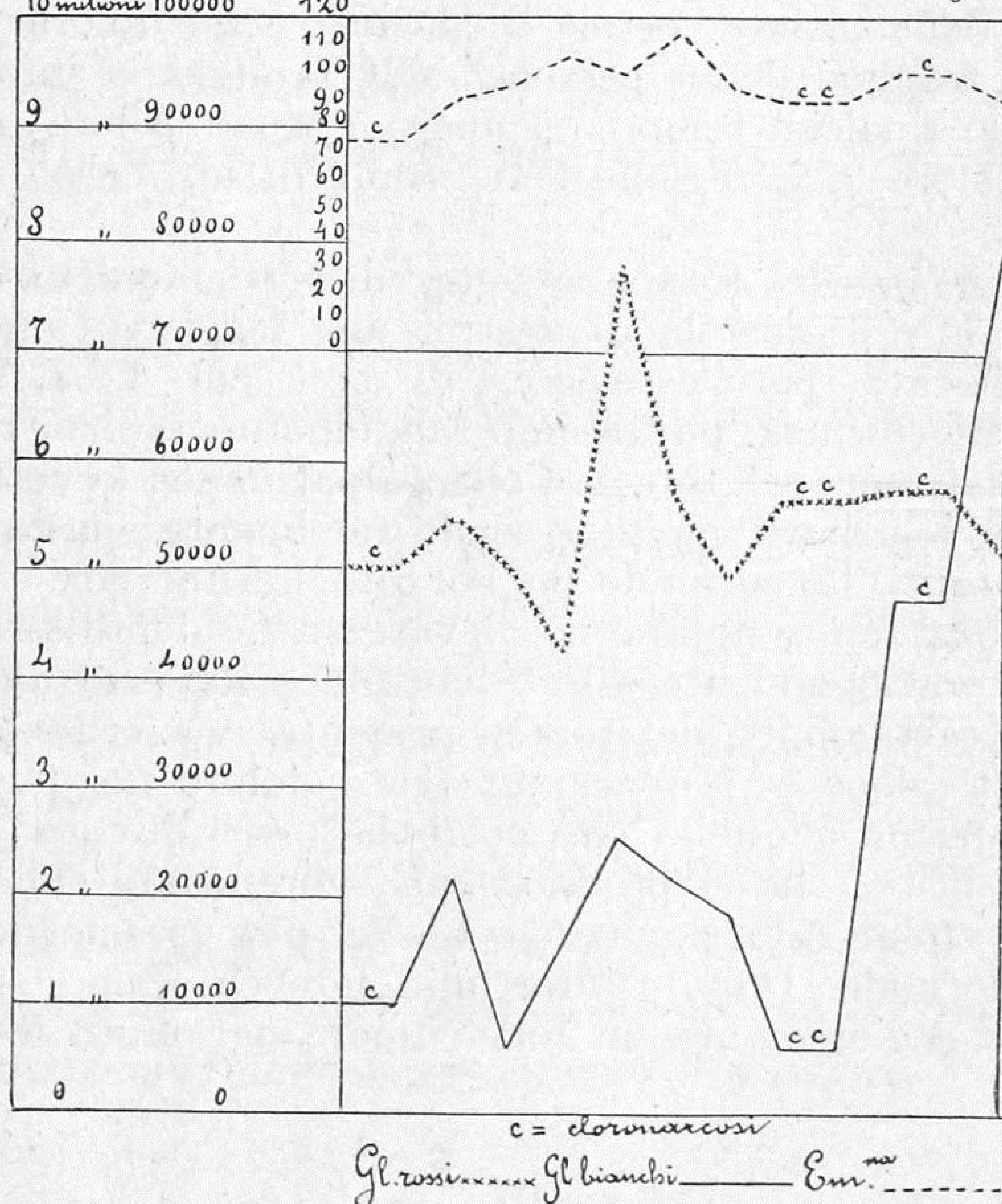
Con VII _ Cloronarcosi
Gl. bianchi _ Gl. rossi _ Emoglobina



Grafica 11.



Grafica 12.



(*Continua*).

III.

OSPEDALE CIVILE DI SALZANO (VENEZIA)

Contributo allo studio delle fratture delle cartilagini costali

per il dottor VALENTINO BARNABÒ, direttore.

F... N..., di anni 57, da Robegano, villico, coniugato. Racconta che, avendo avuto a 8 o 10 anni la *miliare*, rimase debole e soggetto a frequenti epistassi; che dopo il servizio militare, a 25 anni, ebbe una grave tifoide; che, tranne qualche leggiera febbre, non fu più malato, fino a 25 giorni fa, quando ebbe l'influenza, la quale gli lasciò dei dolori ai muscoli del dorso; e che ha avuto 6 figliuoli, di cui tre sono viventi e sani, due morti appena nati e un aborto.

Il 26 gennaio 1910 per travasare delle vinacce da un tino, è salito sopra una carriola, poggiandovi il piede sinistro, e tenendo il destro su dei mattoni, che sostenevano il tino. Essendo le vinacce alquanto pigiate, e dovendo perciò il F... N... impiegar della forza per estrarle, a un tratto scivolò col piede destro, andando a battere sull'orlo del tino colla parte anteriore e inferiore del torace destro. Causa l'improvviso spostamento di equilibrio, il contadino stava per cadere a rovescio dentro il recipiente; e per sostenersi, istintivamente fece uno sforzo colla parte del corpo, che gravitava sull'orlo. In questo brusco movimento egli avvertì un crepitìo in corrispondenza del margine anteriore delle ultime costole di destra, e un dolore così acuto, da cadere in deliquio. Accorse alcune persone della famiglia, l'infermo fu portato in letto, dove, dopo qualche tempo, ricuperò i sensi. Allora, respirando, egli avvertì un forte dolore alla regione lesa, come di un corpo acuminato che ferisse i tessuti.

All'esame obbiettivo del torace si nota in corrispondenza dell'estremità anteriore della 6ª, 7ª e 8ª costola di destra, una leggiera tumefazione, arrossata, non molto rilevata, per l'estensione di circa cm. 4×3, sulla cui superficie è una abrasione cutanea, pochissimo sanguinante. Non si riscontra alcuna altra alterazione di forma nel torace. Colla palpazione si avverte che la tumefazione interessa le sole parti molli, essendo facilmente spostabile sulle cartilagini costali sottostanti. Percorrendo poi col dito la superficie esterna del corpo della 6ª, 7ª e 8ª costola, non si notano nè rilevatezze, nè depressioni; mentre sulla cartilagine costale corrispondente alla 7ª costola, si avverte una specie di scalino, e il margine cartilagineo del torace presenta una cedevolezza abnorme. Con una modica pressione si provoca un acuto dolore nel punto leso, dolore paragonato dall' infermo a quello che potrebbe esser dovuto al configgersi di una punta nei tessuti, e che si produce anche premendo sulla estremità posteriore della 7ª costola. All'ascoltazione e alla percussione del torace non si avverte nulla d'anormale. Dopo l'infortunio non vi fu nè sputo sanguigno, nè tosse. Il tossire cagiona pure un forte dolore nel punto leso; e sono dolo-

rosi anche i movimenti respiratorî, in modo che il tipo della respirazione polmonare di destra è alquanto più superficiale di quello di sinistra.

Organi toracici e addominali normali. Arterie temporali serpiginose. Polso ritmico, teso, scoccante. Pannicolo adiposo scarso. Costituzione scheletrica regolare.

Si raccomanda all'infermo di restare in letto in decubito dorsale, evitando i movimenti che provocano sempre dolore nella regione lesa. Si fa praticare quattro volte al giorno un leggiero massaggio sulla parte lesa, sopra la quale per diminuire il dolore, non avendo ottenuto buoni risultati con il ghiaccio, si fanno con successo applicare delle compresse calde. Dopo 8 giorni la respirazione e i movimenti non sono più dolorosi, tanto che l'infermo può anche alzarsi, dopo che si è proceduto ad una fasciatura semplice del torace. Non è dolorosa la palpazione, ma si percepisce nettamente un ingrossamento in corrispondenza del punto leso della cartilagine costale. Rivisitato dopo un mese l'infermo, si ritrova persistente l'ingrossamento della parte lesa, non dolorosa alla palpazione, ma causante dolori spontanei negli atti respiratorî, specialmente quando vengono eseguiti movimenti bruschi, o quando il tempo muta al brutto. Si consiglia in tal caso un massaggio prolungato con frizioni calde, che apportano un notevole giovamento.

* * *

Esaminando ora i vari sintomi riferiti nella storia clinica, si poteva, secondo me, formulare la diagnosi, pur non avendo la possibilità di ricorrere al mezzo diagnostico più preciso, offerto dalla radioscopia.

Il dolore percepito dall'infermo sempre nettamente nel punto della lesione, tanto vivo da provocare un deliquio, simile alla ferita prodotta da una punta aguzza, esacerbantesi col più piccolo movimento, e persino con la ritmica contrazione dei muscoli respiratorî, tanto da obbligare l'emitorace destro ad una minore espansione e alla respirazione superficiale per evitare le dolorose profonde inspirazioni, era certamente uno dei segni razionali o subbiettivi di frattura.

Il dolce crepitìo, avvertito dall'infermo nel momento dell'accidente, è pure un sintoma importante di frattura, perchè chiaramente inteso malgrado il vivo dolore, e perchè ripetentesi ogni qualvolta si esercitava una pressione sulla regione lesa. « La crepitazione è un sintomo caratteristico delle fratture », dice il prof. Durante, che « nelle fratture delle costole talora si percepisce con la semplice palpazione, che sposta i frammenti costali non scomposti ». Va però fin d'ora notato che in questo caso lo scricchiolio era molto dolce, non aspro come si ottiene con lo sfregamento di due frammenti ossei.

La mobilità preternaturale, che è segno patognomonico di una frattura, ma che può essere segno oscuro o anche mancare specialmente quando non si tratta delle ossa degli arti, si aveva abbastanza anche nel nostro infermo, poichè il margine delle cartilagini costali presentava una cedevolezza abnorme.

In questo caso non mancava nemmeno il gonfiore, che accompagna ogni

frattura più o meno manifestamente, essendo dovuto a transudazioni sierose nei tessuti e a scarso versamento ematico. Esso si osservava come una leggiera tumefazione limitata alla parte lesa, e non avente alcuno dei caratteri proprî di un importante ematoma.

Non esisteva però alcuna deformazione nel torace, non essendovi spostamento nei frammenti, almeno in grado apprezzabile.

Da tali sintomi subbiettivi ed obbiettivi si poteva quindi facilmente diagnosticare una *frattura*, specialmente tenendo anche conto di alcuni altri segni, ritenuti dall'Albert come caratteristici delle fratture costali. Si aveva difatti la respirazione superficiale, senza però i corrispondenti sintomi ascoltatorî che si distinguono alla inspirazione e alla espirazione nei casi di frattura completa costale; ed il sintoma dimostrato dall'Albert, consistente nell'ottenere il dolore nel luogo della lesione colla pressione sull'estremità posteriore dell'arco costale leso, dolore non provocabile colla palpazione della medesima costola lungo il suo corpo. Non esisteva e non si è mai prodotto alcuno sfregamento pleurico.

Stabilita così la diagnosi di frattura, restava ad esaminare in qual parte fosse fratturato l'arco costale. La posizione del punto leso esattamente precisabile con la limitazione del dolore e con la percezione di una lievissima deformazione, consistente in un piccolissimo scalino, riferiva la frattura non all'osso ma alla sua cartilagine, e faceva quindi diagnosticare una *frattura della 7ª cartilagine costale*. Questa cartilagine costale è la più lunga di tutte le altre, poichè misura da 12 a 14 cm., e quindi è la più soggetta a lesioni violente.

In essa si distinguono due sezioni, a seconda della direzione; una prima sezione, che diremo trasversa, nella medesima direzione della costola ossea, ed è assai piccola (2-4 cm.); ed una seconda obliqua ascendente, più lunga, che si porta in alto e in dentro per articolarsi con lo sterno insieme con la 5ª e la 6ª cartilagine. Nel nostro caso la frattura era localizzabile esattamente alla sezione trasversa, prossima alla costola ossea.

Le fratture delle cartilagini costali sono relativamente rare; mentre quelle delle costole ossee sono tanto frequenti, da costituire il 17 %, secondo la statistica di Gurlt sulle fratture curate nell'ospedale di Londra; frequenza questa rilevata anche dal prof. Durante, che su 470 fratture delle diverse ossa non appartenenti agli arti, ne notò 242 casi a carico delle costole.

Questa grande diversità di frequenza si comprende però facilmente, ricordando la cedevolezza che suole avere il tessuto cartilagineo in confronto con quello osseo. Ma per apprezzare con maggior esattezza i dati statistici, occorre ricordare che nelle lesioni violente della gabbia toracica hanno grande influenza alcuni fattori fisiologici, come l'età e il sesso, oltre i fattori patologici importanti nei casi di fratture patologiche e spontanee, e classificati esat-

tamente dal Grunert (1). Tale importanza si rileva specialmente dalle seguenti cifre, riportate dalla statistica del prof. Durante, e relative alle fratture delle ossa costali:

ETÀ	Uomini	Donne	Totale
Da 1-10 anni	2	2	4
» 10-20 »	5	2	7
» 20-30 »	17	10	27
» 30-40 »	41	19	60
» 40-50 »	38	12	50
» 50-60 »	37	15	52
» 60-70 »	24	9	33
» 70-80 »	7	2	9
Totale . . .	171	71	242

Il sesso dunque e l'età hanno innanzi tutto grande importanza, in quanto si riferisce al minore rischio che le donne, i bambini e i vecchi, a differenza degli uomini adulti, hanno in genere per le lesioni traumatiche, essendo meno esposti a lavori pericolosi. Però la ragione principale dell'importanza di questi due fattori sta specialmente nella diversa consistenza che presenta lo scheletro osseo, variando anche la sua composizione chimica, nel senso che la sostanza organica (osseina di Robin e Verdeil, elastina, nucleina e albumina) si trova al massimo nella prima età, diminuisce gradualmente dal bambino all'adulto, dall'adulto al vecchio; che la sostanza anorganica (fosfato di calcio, fosfato di magnesio, carbonato di calcio, fluoruro di calcio) varia in senso inverso, essendo al massimo nel vecchio; e che il carbonato di calcio si trova in minor quantità (9.06 %) nei giovani che nei vecchi (11 %). Lo scheletro quindi sarà meno soggetto a fratturarsi quando è più pieghevole, e meno re-

(1) Il Grunert ne propone la seguente classificazione:

« I. — Fragilità anormale delle ossa da lesioni locali del sistema osseo:

1° da neoplasmi (sarcomi e carcinomi, tumori tiroidei, encondromi e cisti, echinococchi);
2° da processi flogistici, osteomielite infettiva, tubercolosi, da aneurisma;
3° da sifilide.

« II. — Fragilità anormale da malattie generali:

1° malattie nervose (tabe, siringomielia), malattie mentali;
2° vecchiaia;
3° malattie croniche esaurienti;
4° atrofia da inazione;
5° scorbuto;
6° rachitide e osteomalacia.

« III. — Fragilità anormale di natura idiopatica ».

Questa classificazione per le fratture spontanee delle ossa, può valere anche, in analoghi casi di fratture delle cartilagini.

sistente, e cioè all'età giovanile e nelle donne, che nei vecchi e negli uomini adulti.

Ciò che vale per le costole ossee, vale anche per le cartilagini costali, che nell'età avanzata divengono meno flessibili ed elastiche, e più soggette a fratturarsi, specialmente in rapporto con le modificazioni senili istologiche del tessuto cartilagineo. Il Fusari ha difatti riscontrato che molto frequentemente, tanto da ritenersi una modificazione fisiologica più che il risultato di un processo flogistico, la cartilagine jalina degli archi costali va incontro ad una speciale degenerazione, la cosiddetta *degenerazione mucosa*, o *metamorfosi gelatinosa*, consistente nella formazione di vacuoli pieni di sostanza mucilagginosa, dalla caratteristica reazione della mucina, nella sostanza intercellulare. Successivamente, come nelle altre cartilagini jaline, si ha la *metamorfosi fibrosa* o *asbestiforme* della sostanza fondamentale, la *fissurazione*, la *calcificazione* per il deposito di granuli di carbonato di calcio nelle capsule cartilaginee, la *degenerazione adiposa* a carico delle cellule cartilaginee, e finalmente la *ossificazione* lenta e progressiva dal pericondrio nell'interno della cartilagine medesima. Conoscendo dunque tali fatti istologici, si può meglio comprendere come, trattandosi di un soggetto certamente arteriosclerotico per i caratteri clinici del polso delle arterie radiali e temporali, potesse con facilità verificarsi una frattura di una cartilagine costale.

Il meccanismo di formazione di una tale frattura si spiega nel nostro caso per il modo speciale come avvenne l'infortunio. Non si è trattato di una forza che abbia compresso il torace o lateralmente, o in avanti, o indietro, come suole avvenire nei casi più comuni, perchè l'anello costale si sarebbe spezzato non dove agì la forza, ma più o meno verso la metà, dove ha luogo il più forte incurvamento. Per caso invece la 7ª cartilagine costale venne compressa bruscamente sull'orlo del tino dallo sforzo muscolare che fece l'infermo, volendo raddrizzarsi e riprendere il perduto equilibrio; la forza meccanica perciò si esercitò in modo esclusivo sulla parte direttamente a contatto con la resistenza, e non avvenne forte incurvamento dell'arco costale nella sua totalità. Ora questa parte era costituita dalla cartilagine di un vecchio arteriosclerotico, da un tessuto quindi sommamente friabile per gli speciali fenomeni istologici e fisiologici di regressione, e di conseguenza non poteva che fratturarsi dove agì la forza.

Con tale meccanismo si doveva di necessità produrre una frattura trasversale della cartilagine costale. Questo difatti è il tipo più comune di frattura delle cartilagini, essendo rarissime le forme oblique e comminutive per la natura stessa del tessuto cartilagineo. Nel nostro infermo non si notò alcuno spostamento dei frammenti, mentre nei pochi casi descritti è stato riscontrato, e suole avvenire dall'avanti all'indietro.

Quasi tutte le scarse osservazioni note si riferiscono alle cartilagini della

6ª e 7ª costola, e precisamente nella loro parte prossima alla sinartrosi condro-costale, come avvenne anche in questo caso, per le considerazioni anatomiche, che abbiamo già esposte. È più comune la frattura di una cartilagine costale, quando si fratturano parecchie costole ossee in corrispondenza della superficie anteriore del torace.

Una frattura della cartilagine costale suole guarire completamente in tre o quattro settimane, secondo il Koenig, per la formazione di un *callo osseo*, originato dal pericondrio e dal connettivo circostante, o tessuto paracondrale. In tale processo di riparazione, essendo difatti assai scarso e deficiente il potere rigenerativo del tessuto cartilagineo, è essenziale, come riferiscono il Symonowicz e il prof. Bignami, la conservazione del pericondrio, i cui fascetti di fibre connettivali o costituiscono una cicatrice connettivale, o si trasformano nella sostanza fondamentale della cartilagine, mentre le cellule connettivali si mutano in cartilaginee. Gli studi sperimentali hanno dimostrato la grande importanza del pericondrio, analoga a quella osteogenetica del periostio, osservando specialmente i varî stadî costituenti il processo di guarigione delle ferite delle cartilagini, processo questo che naturalmente è lo stesso per le fratture. Sono quindi assai interessanti gli esperimenti del Pennisi che ha studiato le ferite della cartilagine e le fratture epifisarie cartilaginee; quelli di Matsuoka, di Anzilotti, di Jores, di Fasoli, di Pusateri, di Malatesta; le diligenti ricerche del giapponese Mori, il quale potè stabilire che, in assenza del pericondrio, spetta al tessuto connettivo paracondrale la rigenerazione della cartilagine in modo quasi esclusivo, poichè si costituisce un tessuto di granulazione, trasformantesi in una cartilagine giovane a cellule da prima piccole, e poi più grandi, mentre la cartilagine preesistente partecipa assai scarsamente alla guarigione. Il Magliulo al XXII Congresso della Società Italiana di Chirurgia, dimostrò anche alcuni fatti cariocinetici nelle cellule delle cartilagini lese sperimentalmente, e la formazione di un tessuto di cicatrice, costituito da connettivo fibroso. Si comprende quindi come per le fratture delle cartilagini il processo di riparazione sia analogo a quello del callo osseo; e come un callo cartilagineo, specialmente nei vecchi, per la infiltrazione dei sali calcarei e per la successiva trasformazione dei suoi elementi possa poi trasformarsi anche in callo osseo, come ammise il Koenig.

Dalla conoscenza di tali processi istologici di riparazione del tessuto cartilagineo si deduce che la prognosi delle fratture delle cartilagini costali, come nel caso clinico da noi esaminato, deve essere assai favorevole. Occorre però ricordare che sovente, dopo la guarigione, persistono dei disturbi a carico della regione lesa, come successe nel nostro caso, disturbi di leggiera importanza in generale, ma che potrebbero degenerare in intense nevralgie, e perciò, a seconda del mestiere o della professione dell'infermo, cagionare anche un impedimento al lavoro.

Circa alla cura, non essendovi stato spostamento, doveva limitarsi alla degenza in letto e a calmare il dolore. Non ho creduto di immobilizzare il torace mediante una corazza gessata o mediante ampie striscie di cerotto, come si usava per la frattura delle costole ossee, anche considerando la scarsa importanza di una tale cura sulla guarigione della frattura di una parte limitata di un arco costale. Soltanto per prudenza si procedette alla fasciatura semplice della parte inferiore del torace, a scopo protettivo, quando si consentì all'infermo di alzarsi.

Salzano, marzo 1910.

Autoriassunto.

Espone la storia clinica di un uomo di 57 anni, il quale per infortunio sul lavoro si produsse una lesione in corrispondenza della cartilagine della 7ª costola. Dall'esame dei sintomi viene alla diagnosi di frattura di quella cartilagine. Dopo aver ricordato come il sesso e l'età abbiano una notevole importanza per la determinazione delle fratture condrocostali, tenendo specialmente conto delle modificazioni chimiche ed istologiche delle cartilagini, determina il meccanismo che nel caso speciale può aver cagionato la lesione. Rammentando infine il processo istologico di guarigione delle fratture cartilaginee, ne deduce un giudizio favorevole per la prognosi, e un criterio semplice per la terapia. Seguono i dati bibliografici.

OPERE CITATE.

ALBERT. *Diagnostica delle malattie chirurgiche.* Milano.

ANZILOTTI. *Sul processo delle riparazioni delle perdite di sostanza nelle cartilagini a pericondrio.* Pisa, 1907.

BIGNAMI. *Lezioni di Patologia generale.* Roma, 1904.

BERGMANN. *Trattato di Chirurgia,* 1903.

DURANTE. *Trattato di Patologia chirurgica.* Roma, 1896.

DUPLAY e RECLUS. *Trattato di Chirurgia.* 1898.

FASOLI. Arch. di Scienze mediche, 1905.

GRUNERT. *Sulle fratture patologiche.* Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, vol. XXVI, fasc. 1°.

HELFERICH. *Fratture e lussazioni.* Milano, 1901.

HOFFA. *Fracturen und Luxationen.* Würzburg, 1888.

HOLMES. *Surgical treatment of children's diseases.* London. 1868.

KÖNIG. *Trattato di Chirurgia speciale.* Milano.

IORES. Centralblatt für allgemeine Pathologie, 1905.

LE DENTU-DELBET. *Traité de Chirurgie.* Paris, 1896.

MAGLIULO. *Ricerche sperimentali sul processo di guarigione delle ferite delle cartilagini articolari,* Policlinico, Sezione pratica, 1909.

MALATESTA. Virchow's Archiv, 1906, Bd. 184.
MATSUOKA. Virchow's Archiv, 1904, Bd. 175.
MORI M. *Studi sperimentali sulla rigenerazione delle cartilagini.* Deutsche Zeitschr. für Chirurgie, 1905.
PENNISI. Policlinico, Sezione chirurgica, 1904.
PENNISI. *Sui distacchi traumatici epifisarî.* Policlinico, Sezione chirurgica, 1909.
PUSATERI. Arch. di Scienze mediche, 1905.
SZYMONOWICZ. *Trattato d'Istologia.* Milano.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. F. DURANTE

Dott. G. FICHERA.

Sui recenti contributi alla dottrina dei neoplasmi

I. — Blastomiceti e tumori

Dopo le ultime pubblicazioni di Sanfelice, 1908, sono apparsi vari contributi circa i rapporti tra blastomiceti e tumori; data l'importanza dell'argomento e la notorietà degli Autori, stimo opportuno riferirne.

Un primo gruppo di ricerche riguarda il comportamento di talune proprietà difensive o immunitarie verso i saccaromiceti, un secondo comprende le indagini sulle alterazioni da questi provocate.

Cao, avendo esaminato le variazioni dell' indice opsonico verso blastomiceti patogeni e comuni in animali sani, in quelli infetti ed in altri vaccinati, viene alle seguenti conclusioni:

a) Il siero dei cani, dei conigli e delle cavie normali ha un potere opsonico naturale approssimativamente eguale verso i blastomiceti patogeni e verso i blastomiceti non patogeni.

b) Gli stessi animali, dopo vaccinati con culture di blastomiceti patogeni uccisi col calore, danno un siero dotato di un potere opsonico eguale a quello degli animali normali verso i blastomiceti non patogeni, ma assai più elevato verso i blastomiceti patogeni coi quali furono vaccinati.

c) Negli animali vaccinati, l' indice opsonico è assai più alto verso i blastomiceti patogeni che hanno servito da antigene, che verso i blastomiceti non patogeni.

d) Gli animali in preda ad un'infezione blastomicetica sperimentale, si comportano come gli animali vaccinati e l'indice opsonico del loro siero è assai più

elevato verso i blastomiceti agenti dell'infezione che verso i blastomiceti non patogeni.

Le conclusioni di Cao sono in intimo nesso con i valori opsonici constatati, e sebbene in ogni serie di prova gli animali siano nel numero minimo possibile, l'uniformità dei risultati avvalora le deduzioni.

Queste, così come vengono formulate, sembrano in armonia con le vedute generali delle dottrine sulle infezioni e sull'immunità.

Difatti la conclusione *a*) conferma che, anche per i blastomiceti, gli organismi sani non sottoposti all'azione di essi, presentano un indice opsonico ugualmente basso per gli stipiti patogeni e per quelli saprofiti. Ciò che accade, in generale, per tutte le infezioni.

Le deduzioni *b*) e *c*) attestano che la vaccinazione eleva l'indice opsonico verso i blastomiceti patogeni adoperati, non lo modifica considerevolmente verso quelli comuni.

Quindi, si ha la riprova di un fenomeno noto, secondo cui la reazione difensiva, organica dovuta ad uno stipite patogeno è caratterizzata dalla produzione di principî immunitari attivi per gli antigeni, inattivi sui ceppi banali.

Questo principio fondamentale ha condotto ad impiegare sieri-immuni contro stipiti di varia origine per distinguere dalla qualità o dall' intensità della reazione i virulenti dagli avirulenti. E, con prudente criterio, lo stesso concetto informatore ha suggerito la valutazione del differente grado del fenomeno immunitario sui diversi stipiti o su specie affini, per rintracciare la specie batterica e talora lo stipite antigene.

Ciò si pratica per differenziare il bacillo del tifo dai para-tifi, il vibrone del colera dai colera-simili, ovvero tra loro i differenti bacilli dissenterici o gli svariati stafilococchi. Si tratta di trovare nelle reazioni dette di gruppo quel più alto valore da mettere in rapporto con la vera specie o con il peculiare stipite agente.

Il corollario *d*) apprende che, per i blastomiceti alle reazioni immunitarie partecipa quella opsonica, per cui il siero degli animali infetti guadagna in batteriotropine.

Che ciò accada elettivamente verso i blastomiceti patogeni, rappresenta una nuova conferma delle leggi sopra enunciate, e costituisce la ragione grazie cui nelle pratiche di vaccinazione si accorda la preferenza all' auto-stipite, per avere una maggiore quantità di sostanze-immuni utili al caso; ed il motivo per il quale, in mancanza del ceppo autogeno, si raccomanda l'impiego di stipiti molteplici, allo scopo di ottenere gli anticorpi più adatti contro l'agente infettivo.

Circa la speciale considerazione che nel caso in esame si tratta di reazioni immunitarie studiate in funzione opsonica, bisogna aggiungere che anche per tale esponente di protezione organica gli stessi fatti erano stati assodati in precedenza.

La molteplicità e specificità delle opsonine, messa in dubbio o negata per i sieri normali da Mac Farland e L'Engle, da Neufeld, è sostenuta, così per i sieri normali come per quelli immuni, da Wright, Rosenthal, Bulloch e Western, Fyshe, French, Schotmüller e Much.

Questi due ultimi Autori, mediante le proprietà opsoniche dei sieri di malati,

asseriscono di essere riusciti a precisare la diagnosi in casi rispettivamente di tifo e di paratifo; rilevando un diverso comportamento specifico delle proprietà opsoniche del siero, anche quando questo non dava alcun sussidio diagnostico nelle prove di agglutinazione.

Schotmüller e Much sostengono, ancora, di aver riscontrato modificazioni specifiche dell'indice opsonico in casi d'infezione da coli, nei quali fu isolata una varietà a caratteri particolari, definita da loro « *bact. coli haemolyticum* ». Le deviazioni delle proprietà opsoniche erano limitate a questa varietà, mentre per il *bact. coli* comune non se ne rilevavano.

Allo stesso modo in casi di meningite cerebro-spinale le proprietà opsoniche del siero erano modificate per il diplococco di Weichselbaum, mentre apparivano normali per il tipo Jäger.

Le indagini di Cao, quindi, dimostrano che verso i saccaromiceti l'organismo reagisce di regola come nelle comuni infezioni. Esse non portano alcun elemento in favore dell'etiologia blastomicetica dei neoplasmi; anzi, al contrario, constatano che gli animali, (cane, coniglio, cavia) inoculati con blastomiceti patogeni, morirono tutti per blastomicosi ed all'autopsia presentarono non tumori veri e propri, ma tessuti reattivi proliferati intorno a saccaromiceti neoformanti: ossia, « pseudotumori del Sanfelice ».

Con ragione, quindi, la nota porta il semplice titolo: « L'indice opsonico nelle infezioni da blastomiceti ».

Binaghi ha studiato: « L'indice opsonico dei tumori maligni ».

L'Autore in modo assai chiaro enuncia il movente delle sue indagini: « Io ho istituito delle ricerche sul sangue di individui affetti da tumori maligni, non già per portare un qualunque contributo teorico alla dottrina delle opsonine, ma allo scopo di servirmi di essa per confermare indirettamente la teoria della natura parassitaria dei tumori maligni. Il concetto informatore di queste mie ricerche è il seguente: se — come stanno a dimostrare le esperienze del Sanfelice e più che tutto i suoi successi di sieroterapia — i tumori maligni sono una tossi-infezione e più precisamente se i blastomiceti sono i produttori della tossina neoplastica; data la specificità delle opsonine, il siero degli individui affetti da cancro o da sarcoma dovrebbe avere un potere opsonico più spiccato di quello posseduto da un siero normale o da un siero di individuo affetto da altro morbo ».

Come si rileva agevolmente, Binaghi, dopo l'esposizione del proprio intento, costruisce un sillogismo di cui le premesse sono: 1) le esperienze di Sanfelice, specie quelle di sieroterapia, dimostrano la natura parassitaria, blastomicetica dei tumori; 2) nelle infezioni gli infermi hanno un siero con indice opsonico specificamente più alto per l' agente patogeno; da ciò la deduzione: gli individui affetti da tumori hanno indice opsonico elevato verso il *saccharomyces neoformans* o i blastomiceti patogeni, in generale.

Cominciamo dalle premesse, e segnatamente dalla prima: si può asserire che le pubblicazioni di Sanfelice abbiano fornito tale prova della origine blastomicetica dei neoplasmi, da prenderle a base di ricerche complementari o dipendenti? A me pare che quanti Autori si sono occupati di quelle vedute e di quelle esperienze ne-

ghino ciò, ed in particolar modo respingano la dimostratività delle prove di sieroterapia.

Non voglio in proposito ricordare quanto ho ripetutamente scritto, ma chi non conosce le critiche minuziose e le conclusioni concordemente avverse, al valore di quei saggi, dovute a Veratti, Durante, Lustig, Stropeni, Franchetti, Vidal?

Riporto, fra tutte, le considerazioni di Veratti: « Il terzo gruppo delle ricerche di Sanfelice comprende i tentativi di sieroterapia dei tumori maligni: l'argomento parrebbe a prima vista esorbitare dal compito a me assegnato, ma in verità vi rientra, perchè il giudizio sui risultati delle esperienze di sieroterapia dei tumori dipende dalla diagnosi istologica dei tumori, sui quali la cura è stata tentata, e dall'apprezzamento delle modificazioni di struttura, che in essi si sono verificate in seguito alla cura.

Sanfelice usò del siero di cani preparati con ripetute iniezioni di culture vecchie di blastomiceti patogeni, che non contenevano più germi vivi, ma solo i loro corpi ed i prodotti solubili. Le iniezioni vennero fatte in dose di 20-30 cmc. sotto la cute e ripetute ad intervalli di alcuni giorni fino a raggiungere la quantità totale di 200, 300, 350 cmc. in un periodo di 2, 3 mesi.

Le esperienze, delle quali finora è stato pubblicato il risultato, riguardano 11 cani; di questi 7, due maschi e cinque femmine, presentavano la ben nota malattia dei genitali, che va sotto il nome di sarcoma di Sticker, tre femmine erano affette da cancro delle mammelle, ed una aveva un tumore del connettivo sottocutaneo che, in base all'esame clinico, fu giudicato un sarcoma.

I sette cani affetti da tumori dei genitali guarirono tutti più o meno completamente: per apprezzare però al suo giusto valore questo risultato, in apparenza brillante, bisogna tener conto di due circostanze di fatto, delle quali a nessuno potrà sfuggire l'importanza.

1° che il tumore di Sticker, sebbene abbia una struttura molto simile a quella dei sarcomi a cellule rotonde, si differenzia dai veri tumori per la contagiosità (diffusione coi contatti sessuali), per la trasmissibilità per innesto in animali di razza ed anche di specie diversa, pel fatto, come risulta dagli studi di Bashford e Wade, che, quando vien riprodotto sperimentalmente per innesto, non si sviluppa, come i veri tumori, dagli elementi innestati, ma alla sua formazione prendono parte anche gli elementi dell'ospite;

2° che i tumori di Sticker sono guariti spontaneamente e, dopo aver raggiunto proporzioni considerevoli, spesso regrediscono e in breve tempo si riassorbono completamente.

Fatti di regressione spontanea sono riferiti con tutti i particolari nei lavori di Sticker; fatti simili sono ricordati da Bashford, da Beebe ed Ewing, ed io stesso di recente ho avuto occasione di osservarne parecchi esempi.

Ricordo un cane che aveva alla regione inguinale un tumore sviluppatosi in seguito ad innesto; la neoformazione andò lentamente aumentando per un paio di mesi, fino a raggiungere il volume di un uovo di gallina, poi ad un tratto, senza ragione apparente, cominciò a regredire rapidamente ed in meno di tre settimane scomparve del tutto. Di recente, in America, Crile e Beebe osservarono la regres-

sione del tumore dei genitali dei cani in seguito a trasfusione di sangue di cani immuni — forse anche in questi casi si tratta di guarigione spontanea!

Per queste ragioni è, a mio avviso, da giudicarsi poco opportuna la scelta di questa malattia dei cani per esperimentare l' azione di un siero contro i tumori maligni in generale.

I risultati positivi ottenuti hanno un valore scarso come prova dell'efficacia terapeutica del siero contro questa particolare affezione perchè essa è spesso guaribile spontaneamente, ed un valore nullo come prova dell' efficacia del siero contro i tumori maligni, perchè non è dimostrato che lo pseudosarcoma di Sticker sia da classificarsi fra i tumori maligni.

Nei tre casi di cancro della mammella, sulla diagnosi della natura dei tumori non vi è luogo a discussioni, perchè in ciascuno fu eseguito l'esame istologico di un frammento escisso prima dell'inizio della cura. Ma i risultati qui furono molto diversi da quelli ottenuti nei tumori dei genitali: in nessuno dei tre casi si ebbe guarigione completa. Infatti nella prima cagna « tre mesi dopo l'inizio della cura, vedendo che il tumore, quantunque avesse diminuito di consistenza e di volume, non era scomparso » l'A. decide di esportarlo; nella seconda « dopo quattro mesi dall'inizio della cura, vedendo che il tumore era diminuito un po' di volume e di consistenza, ma non era scomparso, si decide di portarlo via » e nella terza « cinque mesi dopo l'inizio della cura fu escissa la neoplasia, che era diminuita di volume e di consistenza ».

L'esame microscopico dei tre tumori asportati dopo la cura col siero ha permesso di rilevare delle note di degenerazione avanzata del tessuto canceroso, fatti di calcificazione, formazione di cisti e specialmente una particolare ipertrofia con degenerazione jalina dello stroma connettivo, il quale finisce coll'isolare e strozzare gli elementi cancerosi, così che il tumore per larghe zone appare trasformato in una massa omogenea, colorabile in bluastro coll'ematossilina, racchiudente qua e là, come in piccole nicchie, cellule cancerigne isolate od a gruppi in istato di degenerazione e di necrobiosi.

Su queste modificazioni regressive del tessuto canceroso Sanfelice fonda la conclusione che, anche nei casi di vero cancro della mammella, il siero ha spiegato una efficace azione terapeutica, sebbene non sia stata ottenuta la guarigione completa.

Tale conclusione, a mio avviso, non si può accettare senza riserve, perchè è noto che, nel cancro della mammella del cane, dei fatti regressivi molto accentuati ed, in particolare, la ipertrofia degenerativa dello stroma connettivo si osservano di frequente all'infuori di qualunque trattamento terapeutico. Io stesso ho esaminato quest'anno un caso di cancro della mammella in una cagna, nel quale la parte maggiore del tumore, grosso come un pugno, era costituita da connettivo in degenerazione jalina, con ampie cavità cistiche, estese zone necrotiche e punti calcificati, mentre il tessuto canceroso ben riconoscibile anche ad occhio nudo pel suo colore bianco, era limitato a piccole isole o noduletti alla periferia. Nella massa di connettivo jalino si notavano, qua e là, gruppi di cellule epiteliali ed anche singoli elementi isolati, racchiusi entro piccole nicchie, così che l'insieme del tessuto

assumeva un aspetto somigliante a quello di una cartilagine jalina, quell'aspetto stesso sul quale Sanfelice insiste nelle sue descrizioni.

Perciò io non credo che i fatti degenerativi e di reazione del connettivo osservati da Sanfelice nei cancri delle mammelle di cagna sottoposti alla sieroterapia siano da interpretarsi come manifestazioni di un processo di guarigione, provocato dal siero, ma piuttosto come fenomeni di regressione parziale, spontanea, che nel cancro delle mammelle del cane si osservano di frequente ed assumono una estensione ed una intensità maggiore che in altri tumori.

L'undicesimo ed ultimo caso riguarda una cagna, nella quale esisteva un grosso tumore sottocutaneo al lato sinistro dell'addome; si giudicò trattarsi di sarcoma e, fatta la cura col siero, si ottenne la guarigione completa. Anche questo successo, però, ha ben scarso valore!

Prima della cura non si procedè alla escissione di un pezzo per l'esame istologico « lasciando al siero, dice l'A., il compito di fare la diagnosi » e si ammise la natura sarcomatosa dell'affezione in base ai semplici caratteri clinici!

Riassumendo, io credo che, davanti alle conclusioni formulate da Sanfelice sulla eziologia, patogenesi e cura dei tumori maligni, si imponga per ora un atteggiamento di grande riserbo. Non si può accettare come un fatto dimostrato l'esistenza costante di saccaromiceti nei tumori maligni dell'uomo e degli animali; non è dimostrato che le formazioni prodotte negli animali coll'inoculazione di culture vecchie di blastomiceti e delle loro tossine siano veri tumori, perchè la loro struttura non depone in modo decisivo in tal senso e l'asserita proprietà dei loro elementi di resistere al trapianto in animali della stessa specie può essere simulata dalla presenza in essi di blastomiceti.

I tentativi di sieroterapia non dànno la prova dell'efficacia terapeutica dei sieri usati, perchè nei casi, nei quali la cura ebbe esito positivo, non si trattava di veri tumori maligni, ma di una affezione di natura oscura e spesso guaribile spontaneamente; mentre nei casi di veri tumori maligni, istologicamente accertati, la cura ebbe esito negativo ».

Ai commenti di Veratti, aggiungo ciò che allo stesso proposito scrive Vidal: « Remarquons tutefois, en ce qui touche le cancer épithelial mammaire, que les trois animaux n'étaient pas cliniquement guéris à l'heure de l'ablation, après le traitement, des noyaux résiduels. Sanfelice table surtout, pour démontrer une action curative spécifique de sa méthode, sur la présence de lésions qu'il décrit fort bien, en insistant surtout sur des dégénéscences colloïdes, plus que rares, à son dire, spontanément dans ces tumeurs; or, chez la chienne précisément, les exemples en sont fréquents dans le cancer mammaire. Quant à la discussion qui, relative au troisième cas, voudrait identifier un noyau cartilagineux à une production d'origine cicatricielle issue de la cellule maligne, elle ne tendrait rien moins qu'à faire admettre avec l'auteur l'impossibilité de rencontrer dans la mammelle des tumeurs à tissus multiples: quelques histologistes, vétérinaires surtout, pourront douter peut-être qu'il en soit bien ainsi ».

Tale è, dunque, l'unanime apprezzamento di quelle esperienze che dovrebbero costituire la sostanziale forza della prima premessa di Binaghi; e passo alla seconda.

Questa ammette che negli infermi il siero presenti un più spiccato indice opsonico: ossia, come si rileva da tutto il contesto del lavoro, un aumento di opsonine sulla quantità media normale.

Ora si può asserire che l'elevazione dell'indice opsonico specifico caratterizzi lo stato di malattia e conduca alla diagnosi?

Ecco quanto al riguardo un competente Autore scrive: Sauerbeck, riassumendo i lavori di Wright e della scuola di questi così si esprime: « Zunächst versicherte er (Wright) sich an grossem Material noch einmal des Verhaltens von Patienten mit bekannter Infektion (Tuberkulösen); er fand die Sätze bestätigt, die oben aus seinen und seiner Mitarbeiter Befunden abgeleitet worden sind: abnorm niederer Index, wo ein Herd besteht, von dem aus eine Abgabe von Bakterienprodukten an den Kreislauf nicht erfolgt, schwankenden Index, bald erhöhten bald herabgesetzten, wo gegenteils « Autoinokulation » erfolgt (entsprechend der positiven und negativen Phase).

Daraus wurde gefolgert: Ist der Index gegenüber einem bestimmten Bakterium dauernd normal, so kann die Infektion mit diesem Bakterium ausgeschlossen werden; ist er dagegen dauernd niedrig, so handelt es sich um eine lokalisierte Ansiedelung dieses Bakteriums; schwankt er, so liegt eine Infektion mit Beteiligung des gesamtorganismus vor; ist er dauernd erhöht so ist die Infektion glücklich überwunden oder es ist eine künstliche Impfung vorausgegangen ».

In guisa non dissimile si esprimono Autori più recenti: Citron, Ascoli, ecc.

Sì che l'indice opsonico è stabilmente elevato nei casi in cui l'infezione è vinta o nei soggetti vaccinati. Ora nessuna delle due condizioni risponde a quella dei cancerosi in atto, quindi prestabilire che l'indice opsonico fermamente alto sia criterio diagnostico sicuro non è affermazione accettabile.

Data questa discordanza, tra premesse di Binaghi e stato delle conoscenze, potrei tralasciare le deduzioni, ma poichè esse potrebbero avere un valore proprio e sussistere malgrado gli erronei presupposti, credo opportuno brevemente esaminarle.

Binaghi su 20 infermi, 14 per cancro, 6 per sarcoma, ha stabilito l'indice opsonico verso il *saccharomyces neoformans* di Sanfelice, stipite originale.

In 10 di tali ammalati egli ha valutato comparativamente l'I. O. rispetto al *sacchar. neof.*, ad un blastom. banale ed al *bact. coli*, in altri 10 individui affetti da malattie diverse ha esaminato l'I. O. in funzione del *sacch. neof.* Sanf.

Dal complesso delle prove, Binaghi conclude: l' I. O. per il *sacc. neof.* negli individui affetti da tumore maligno è costantemente più elevato di quello degli individui sani, preso come unità. Tale elevazione, almeno per i casi da me studiati, varia da un minimo di 1.23 a un massimo di 2.36. Questa variazione d'indice è in rapporto direttamente proporzionale col grado di maggiore o minore infettività del tumore; essa è specifica e potrebbe quindi essere assunta come criterio diagnostico da utilizzarsi in pratica.

« La presenza di opsonine specifiche per i blastomiceti patogeni nel sangue di individui affetti da cancro o da sarcoma è la conferma indiretta della natura parassitaria dei tumori maligni; i blastomiceti sono i parassiti del cancro e del sarcoma ».

A questo compendio mi sia consentito far seguire alcune brevi considerazioni.

Anzi tutto per i 20 infermi, qualunque lo stadio della malattia qualunque l'epoca delle prese di sangue, in taluni casi ripetute anche dopo l'operazione, l'indice opsonico fu sempre elevato.

Ciò che, come ho già obiettato, costituisce una notevole deroga dalle regole, secondo cui ad infezione in atto l'indice opsonico è minore ovvero oscillante intorno alla norma.

Qui, invece, è il raddoppiare o triplicare della forza di difesa opsonica che denota la presenza del tumore, non solo, ma il massimo di reazione protettiva coincide con la maggiore malignità e il peggior decorso del neoplasma.

L'indice opsonico basso sarebbe invece indizio di assenza di tumore, o di ritorno alla sanità dopo asportazione, ciò che, per altro, non potè lo stesso Autore riscontrare nei casi seguiti dopo interventi radicali.

L'aumento dell'I. O. è specifico, sostiene egli; ma tra i suoi casi ne annovera uno diagnosticato come « cancro del piloro » con I. O. = 1.24. Proprio per tale caso l'A. scrive che: « La diagnosi di natura non fu fatta che con criteri puramente clinici. L'ammalato fu operato di gastro-enterostomia per ovviare ai fatti di grave stenosi pilorica e dopo l'atto operativo migliorò assai tanto da guadagnare, nello spazio di un mese e mezzo, kg. 13 in peso e da aversi un aumento sensibilissimo nel numero delle emazie e nel tasso emoglobinico.

Questo risultato non esclude che il tumore non fosse realmente di natura neoplastica, e il miglioramento ottenuto deve in tal caso riferirsi ai benefizî apportati dall'operazione nella funzione digerente. Ma sono legittimi i dubbi, tanto più in quanto oggi vanno meglio studiandosi alcune forme di tumori infiammatori dello stomaco, che non sono certamente neoplasmi, ma che ne simulano l'aspetto e la sintomatologia. Così e non altrimenti si spiegano i casi dei così detti cancri dello stomaco guariti dalla gastroenterostomia.

Il mio operato, a otto mesi di distanza dalla cura praticata, è ancora in buona salute ».

Orbene, in questo caso, che lo stesso Binaghi tende a ritenere di natura non neoplastica e quindi non in rapporto con proprietà patogene di blastomiceti, l'indice opsonico, detto specifico, era di 1.24.

Inoltre, sempre a proposito di tale asserita specificità, devo ricordare che, Jacobs e Geets hanno esaminato l'I. O. dei cancerosi rispetto al *micrococcus neoformans* ed avendolo trovato di solito specificamente abnorme, epperò diminuito, non cresciuto come per il *sacchar. neof.* secondo Binaghi, hanno praticato la vaccinazione sotto il controllo opsonico. In alcuni individui non avvenne modificazione e il decorso proseguì fatale, in altri l'indice si elevò, con curva immunitaria tipica, i dolori attutirono, la cachessia regredì, il peso del corpo crebbe, ed il tumore divenne più piccolo, mobile.

Di 46 malati gli Autori ne considerarono 12 guariti stabilmente, 7 liberi da più mesi, 9 in trattamento, 11 senza alcuno effetto.

Similmente Wright, con la vaccinazione opsonica, sostiene di aver guarito un

caso inoperabile di carcinoma della lingua e del faringe; mentre su altri 4 casi solo in 2 osservò lieve miglioramento.

Le ricerche nello stesso modo compiute da van Ermengem e Debasieux, al pari di quelle di Musgrave Woodman, riuscirono negative; e da quattro anni non ne sono venute altre a convalidare le prime.

Così stando le cose, volendo accogliere da un canto i risultati di Binaghi, dall'altro quelli di Jacobs e Geets, di Wright si è costretti a formulare varie interpretazioni:

a) gli stessi tumori hanno agenti specifici diversi (*saccharomyces* di Sanfel., *micrococcus* di Doyen); ovvero, *saccharomyces neoformans* e *micrococcus neof.* rappresentano lo stesso agente, o quanto meno rispondono ugualmente per la diagnosi opsonica e per la terapia vaccinica;

b) le opsonine dei cancerosi messe in evidenza con le valutazioni rispetto al *saccharom.* ed al *micrococcus neoformans* non sono specifiche; ovvero le variazioni nel potere opsonico notate verso varî germi (*saccharom.* e *microc. neof.*) negli individui affetti da tumore, non hanno alcun rapporto con la etiologia dei blastomi.

Dico subito che l'ultima ipotesi, nella seconda forma, mi sembra la vera. Essa spiega perchè adoperando il vaccino di *micrococcus neoformans* (Jacobs e Geets, Wright) oppure quello di *sacchar. neof.* (Cao) si debba avverare l'aumento che, nell'uso prudente ed esperto, destano i vaccini batterici in genere. Essa inoltre può legittimare, entro verosimili confini, le variazioni riscontrate nel siero di sangue dei cancerosi.

Difatti a me pare eccessivamente semplicista la formula di Binaghi: indice opsonico accresciuto per blastomiceti = tumore maligno da blastomiceti.

Io credo che accettando senza controllo i valori raccolti, questi debbano solo testimoniare che, in individui con neoplasmi accada di riscontrare una reazione contro saccaromiceti, così come essa può occorrere verso il *micrococcus neoformans*, od altri microrganismi patogeni.

Riguardo la etiologia blastomicetica dei tumori, la quistione essenziale non consiste nel riconoscere che blastomiceti siano reperibili in individui affetti da neoplasmi, ma nel dimostrare il nesso causale tra parassiti e blastomi.

In realtà, se molti escludono la presenza anche accidentale di blastomiceti nei soggetti portatori di neoplasmi, taluni ammettono che ciò sia dato allo stesso modo che per altri germi, pei quali nessuno pone in dubbio ogni assenza di legame con la insorgenza del processo morboso.

Anzi, per le forme neoplastiche in rapporto con cavità esposte od infette, e segnatamente per quelle ulcerate, la presenza di blastomiceti in seno ai tessuti patologici od anche nelle ghiandole linfatiche prossime, e magari a distanza non è respinta da taluni Autori. I quali riconoscendo l'infezione blastomicetica accidentale non troveranno alcuna necessità di negare possibili variazioni dei poteri di difesa, compresi gli opsonici, verso quella od altre infezioni di uguale significato.

Ora, non mi pare si debba tralasciare il rilievo che nei casi studiati da Binaghi ve ne sono diversi in cui la penetrazione di microrganismi patogeni appare

facile: ad esempio, 1 cancro della guancia; 1 cancro della guancia diffuso alla bocca ed al collo; 1 cancro diffuso dello stomaco, con cachessia; 1 cancro del piloro (?); 1 cancro del sigma colico; 1 cancro dell'utero; 1 sarcoma dell'antro d'Higmoro diffuso all'orbita e alla bocca; 1 sarcoma della tonsilla esteso al collo ed alle coane posteriori.

Inoltre, le elevazioni dell'I. O. riscontrate toccarono un minimo di 1.23 ed un massimo di 2.36; è notevole che il minimo appartiene a forme chiuse: cancro fibroso della mammella (1.23), fibrosarcoma della fossa sopraclavicolare (1.30) mentre il massimo deriva più volte da forme esposte: cancro della guancia (2.33), sarcoma dell'antro d'Higmoro diffuso alla bocca (2.06).

Alle osservazioni ora enunciate, si aggiunga che, l'I. O. alto considerato dallo stesso Binaghi come espressione di difesa risultò tanto più elevato quanto più grave era il decorso, che esso non diminuì nettamente con la estirpazione del tumore, ma evidentemente salì con l'avanzare della cachessia.

Di guisa che, a contentarsi delle apparenze, l'aumento dell'I. O. parrebbe una funzione od un indice di cachessia, oppure l'attivarsi di una forza di fensiva sembrerebbe il segno di un peggiore andamento ed un maggiore sviluppo del morbo che le accresciute difese dovrebbero combattere.

Ma anche tale contraddizione è sanata dal considerare tumori e blastomiceti, ove siano insieme, autonomi fra loro stessi e rispetto all'organismo; per cui mentre questo risponde all'infezione con le modificazioni del potere opsonico e tenta contrastarla o la vince, il tumore segue il proprio corso e la recidiva o la cachessia si presentano e svolgono in maniera del tutto indipendente.

Chè se così non fosse e l'I. O. verso i blastomiceti avesse valore in oncologia, dalla constatazione che esso è tanto più alto quanto più grave l'evoluzione e tanto più vicino alla norma quanto più benigno il decorso, bisognerebbe dedurre che, a scopo terapeutico, per avvicinarsi alla sanità o all'infrenamento del morbo si dovrebbe abbassare non aumentare l'I. O.

Dato quanto è noto sinora, non ritengo che le recenti indagini sull'indice opsonico verso i blastomiceti possano trarre a condividere la previsione formulata da Binaghi, nei seguenti termini:

« Queste ricerche se conserveranno tutto il loro valore dal punto di vista puramente scientifico non ne avranno che pochissimo o lo perderanno del tutto dal punto di vista pratico, il giorno in cui (e speriamo tra breve) il siero di Sanfelice, mezzo non fallace di diagnosi, prognosi e cura, sostituirà tutte queste troppo lunghe e troppo minuziose indagini di laboratorio ».

Riassumo il secondo gruppo di lavori: ossia, quelli riguardanti la natura e il decorso delle lesioni da blastomiceti patogeni.

Di Cao ho già detto, che nel cane, nel coniglio, nelle cavie, inoculati con *saccharomyces neoformans*, ebbe a riscontrare blastomicosi con pseudotumori, costituiti da tessuti reattivi, proliferati intorno ad accumuli di saccaromiceti che avevano invaso i visceri degli animali venuti tutti a morte, per infezione generale, in breve tempo: 35-37 giorni.

Franchetti ha eseguito l'esame batteriologico di circa 30 tumori, quasi tutti tolti dal vivente con atto operativo; di essi 28 erano dell'uomo e 5 del cane, tra i primi 17 cancri della mammella, 5 tumori epiteliali di altre regioni, 4 sarcomi, 1 linfoma, ed, inoltre, 1 gozzo.

In due casi egli ottenne rare colonie di blastomiceti, sviluppatesi nelle piastre con molti microrganismi comuni, dopo che le piastre erano state ripetutamente aperte; questi blastomiceti si dimostrarono patogeni per le cavie, solo se inoculati in dosi massive, ed in modo incostante; per tali motivi Franchetti, attribuendone lo sviluppo ad inquinamento, non li adoperò per ulteriori ricerche.

Egli invece utilizzò due altri stipiti derivanti da due cancri della mammella, anzi, il primo da una ghiandola linfatica con metastasi di un epitelioma ulcerato; in entrambi i casi i blastomiceti vennero isolati da altri germi banali insieme coi quali si erano presentati.

Gli esperimenti sugli animali compiuti con questi due ceppi e con uno stipite di *saccharomyces neoformans* di Sanfelice, hanno condotto l'Autore alle conclusioni che trascrivo:

« Per ciò che concerne la presenza di questi parassiti nei tumori credo di dover confermare la difficoltà di isolarli in colture pure, anche valendosi della tecnica la più rigorosa, ciò che si accorda con quanto è stato osservato da altri ricercatori e da Sanfelice stesso. Rimane, quindi, sempre il dubbio se tali germi provengano veramente dal tessuto e non dall'ambiente esterno.

Non si può però negare che i blastomiceti così isolati sono dotati di un potere patogeno e dànno luogo a infezioni piuttosto lente, accompagnate da notevole deperimento organico. Dallo studio delle lesioni prodotte da tale infezione si deve concludere, che essa è caratterizzata da una intossicazione generale e da manifestazioni locali che, pur avendo il tipo delle alterazioni infiammatorie acute, solo raramente e nei ratti, rivestono il carattere di veri granulomi e non mai quello di tumori maligni.

I fenomeni di produzione di tessuto di granulazione o connettivo non sono, in generale, più spiccati di quelli che si verificano in altre infezioni a decorso cronico o per la semplice presenza di corpi estranei, e se qualche volta possono dar luogo a neoformazioni, che istologicamente presentino la struttura di alcuni tumori maligni (sarcomi), queste non hanno i caratteri essenziali dei tumori stessi, cioè la tendenza all'accrescimento senza limiti e alla formazione di metastasi cellulari.

Neppure le esperienze sull'azione dei prodotti tossici dei blastomiceti permettono, almeno finora, di attribuire ad essi proprietà stimolatrici della proliferazione cellulare. Infine, mi sembra non privo d'importanza il fatto che due ceppi di blastomiceti isolati da tumori hanno mostrato proprietà biologiche simili ad un ceppo del *Saccharomyces neoformans*, non essendosi però, nè con quelli, nè con questo, ottenuta la formazione dei tumori maligni ».

Lustig, sotto la cui guida Franchetti aveva compiuto gli esperimenti, così ha commentato: « Da tutte queste ricerche che io ho sempre seguìto con particolare interesse, credo non si possa, almeno per ora, trarre diversa conclusione, che i blastomiceti con cui sperimentò il Franchetti sono in grado di produrre delle in-

fiammazioni croniche dei tessuti a tipo granulomatoso, ma non dànno origine a veri neoplasmi, dei quali mancano nelle forme morbose da essi provocate sia il quadro anatomo-patologico, sia i caratteri istologici ».

Stropeni condusse a termine numerose ricerche con vari stipiti di *Saccharom.*, compreso il *neof. Sanf.*, iniettando nei topi, ratti, cani, cavie, in singole serie: blastomiceti puri, i prodotti filtrati senza blastomiceti; i prodotti coi blastomiceti ed i substrati di nutrizione; i soli terreni nutritivi sterili.

L'Autore riassume i risultati delle sue esperienze nelle seguenti proposizioni:

« 1° È affatto priva di fondamento l'affermazione del Sanfelice, che i saccaromiceti seminati su patate e chiusi alla fiamma dentro le provette di coltura siano morti dopo 20-30 giorni di dimora in termostato a 37°;

« 2° I tumori ottenuti coll'iniezione di saccaromiceti non possono essere considerati veri blastomi, e per il loro modo d'insorgere e për la struttura e per il decorso affatto simile ai granulomi, segnatamente a quelli ottenuti coll'iniezione degli stessi substrati uniti alle tossine blastomicetiche e a blastomiceti fortemente attenuati;

« 3° I lavori di Corselli e Frisco, Roncali, Plimmer e Leopold o non dimostrano obbiettivamente quanto tendono ad affermare o non resistono ad una critica obbiettiva;

« 4° La statistica dimostra infondata l'asserzione del Sanfelice ch'egli sia riuscito a produrre sperimentalmente dei veri carcinomi;

« 5° La teoria del Sanfelice che i tumori maligni siano dovuti all'azione di tossine elaborate *in vitro* dai blastomiceti è indimostrata, perchè le esperienze che dovevano sostenerla risultano basate su presupposti erronei;

« 6° Come dimostrò il Veratti, i tentativi di sieroterapia dei tumori maligni con antitossine ottenute mediante la iniezione di tossine blastomicetiche « non dànno la prova dell'efficacia terapeutica dei sieri usati, perchè nei casi nei quali la cura ebbe esito positivo non si trattava di veri tumori maligni »; cosicchè la dimostrazione della teoria saccaromicetica dei blastomi non può poggiare sopra la specificità di questi sieri anticancerigni;

« 8° Noi non diciamo che i blastomiceti possano generare cancri e sarcomi; diciamo solamente che fino ad oggi non ne abbiamo la prova sperimentale (Maffucci e Sirleo) ».

Tiberti si propose di studiare nei ratti albini gli effetti della iniezione di filtrati culturali sicuramente amicrobici di *Saccharomyces neoformans*, collo speciale intento di controllare quanto il Sanfelice aveva enunciato, circa la possibilità di ottenere sperimentalmente processi neoplastici mediante la semplice iniezione di tossine blastomicetiche.

In nessuno degli animali inoculati egli ebbe ad osservare alcuna proliferazione tipica od atipica di tessuto; riscontrò invece nei vari organi, lesioni in nulla differenti da quelle provocate dalle tossine di altri germi patogeni.

Alessandri e Zapelloni hanno praticato numerosi esperimenti sui ratti, iniettando il liquido di colture in brodo di barbabietola, vecchie di almeno due mesi,

filtrato su carta e centrifugato, nonchè l'autolizzato di patina di coltura su barbabietola o patata di *saccharomyces neoformans* Sanf. (stipite Krahl).

Gli Autori ottennero talora blastomicosi, talora blastomicomi, alcuni molto voluminosi, i quali all'esame microscopico si rivelarono per ammassi di elementi parassitari con produzione connettivale di origine reattiva.

Nella maggior parte degli animali, anche dopo iniezioni ripetute nè in sito nè a distanza Alessandri e Zapelloni osservarono nulla di anormale; mai riscontrarono tessuti neoformati a tipo blastomatoso.

Da quanto è avanti riportato emerge che, i varî ricercatori convengono nel dichiarare che, procedendo nelle maniere più svariate, coi blastomiceti non si riscontrano mai tessuti neoplastici, i quali possano derivare dall'azione di tali parassiti.

Discorde da tutti i precedenti lavori è quello di Galeotti e Pentimalli.

Questi Autori adoperarono tre stipiti di blastomiceti: 1 *saccharom. neof.* di Sanfelice, e 2 *saccharom.* della collezione di Krahl. Secondo Galeotti e Pentimalli tutti e tre gli stipiti possedevano uguale potere patogeno, quindi venne ritenuto superfluo ricordare ciascuna volta il ceppo impiegato.

Gli esperimenti furono compiuti su 27 cani e 48 ratti. Ciò si desume dal lavoro, il cui esame dà quattro ratti in più di quelli segnati nella tabella riassuntiva annessa, nella quale per la settima serie appaiono 4 ratti invece degli 8 indicati nel testo.

Tali 75 soggetti d'esperimento sono variamente distribuiti nelle sette serie di ricerche, le quali circa l'esito andrebbero considerate nel modo seguente:

Ricerche in cui furono riscontrati pseudotumori, metaplasie, neoplasmi (endoteliomi, sarcomi, adenomi, adenocarcinomi, epiteliomi):

Serie prima: con colture vecchie in brodo di barbabietola.
Serie terza: con estratti, ad alta pressione, di colture.
Serie quarta : con estratti, ad alta pressione, di patine.
Serie sesta: con nucleoproteidi.
Serie settima: con prodotti di autolisi.

Ricerche negative, per le lesioni sopra descritte:

Serie seconda: con filtrati.
Serie quinta: con estratti, ad alta pressione, di patine.

Al primo esame si rileva la differenza fra la serie 4ª positiva e la serie 5ª negativa, sebbene entrambe fatte con estratti alla pressa, ottenuti da patine di colture su terreni solidi. Gli Autori giustificano tale contrasto scrivendo che l'estratto sterile impiegato nella serie 5ª non diede i reperti forniti dalle serie 3ª e 4ª, esperimenti con estratti non sterili, forse perchè la dose alta iniettata provocò intossicazione dei tessuti invece che stimolazione dell'attività proliferativa.

Di fronte a tale disparità di esito e alla interpretazione datane, mi pare convenga esaminare la quantità e la qualità del materiale adoperato.

Il paragone è facile tra la serie quarta e quinta, poichè in entrambe si trattava di estratti alla pressa da patine su terreni solidi.

Che il procedimento di estrazione sia stato identico avvertono gli stessi Autori: « Fünfte Versuchsreihe — Man verfährt zunächt wie in der vierten Versuchsreihe, denn teilt man den aus der Pressung erhaltenen Saft in 2 Hälften. Der einen Hälfte fügt man 200 ccm. Toluol hinzu, stellt sie 2 Tage lang an einen kühlen Ort und impft damit 3 Hunde (5 ccm.) und 2 Ratten (2 ccm.). Die andere Hälfte mischt man mit einer gleichen Menge sterilisierter physiologischer Lösung, zentrifugiert sie 2 Stunden lang und impft mit einem Teile 3 Hunde (10 ccm.) und 2 Ratten (2 ccm.) ».

Una parte dell'estratto, allungato con pari volume di soluzione fisiologica, fu dunque iniettata in ragione di 10 cmc., ossia di 5 cmc. effettivi di estratto, ai cani, in ragione di 2 cmc. ossia di 1 cmc. effettivo, ai ratti.

Orbene, nella serie quarta dell' estratto preparato in condizioni identiche due cani ricevettero 4 cmc., 10 ratti 1 cmc. Quindi se nella serie quinta i cani ebbero in più 1 cmc., i ratti invece furono sottoposti alla stessa dose reale di estratto.

Circa la qualità del materiale, occorre constatare che gli Autori non filtrarono l'estratto e non fecero colture da esso prima dell'uso, come non le praticarono dagli animali. Onde l'apprezzamento della sterilità deriva dal fatto che, negli animali delle serie terza e quarta furono riscontrati abbondanti accumuli di blastomiceti in varî visceri, mentre ciò non accadde in quelli della serie quinta.

Così stando le cose, non essendovi differenza di dose, almeno pei ratti, a me pare la diversità sia dovuta a ciò che negli animali della serie terza e quarta, omessa la filtrazione del succo da pressa, vennero iniettati blastomiceti.

Di guisa che per queste due serie non si può parlare di reperti da estratti, o da costituenti dei blastomiceti, perchè prendono parte alla patogenesi delle alterazioni i parassiti stessi. Bisogna, quindi, convenire che questi esperimenti per il modo come sono condotti rientrano in quelli comuni eseguiti con colture.

Una riprova di ciò costituisce la negatività della serie quinta, nella quale non essendo passati i blastomiceti nell'estratto, essi non furono rinvenuti negli animali iniettati, nè vennero riscontrate neoformazioni; appunto come per la serie seconda praticata coi filtrati allo Chamberland.

La necessità della presenza dei blastomiceti già provata dalle serie prima, terza e quarta è confermata, dunque, dalle serie seconda e quinta, poichè se bastassero le endotossine avrebbero dovuto provocare le caratteristiche alterazioni anche i filtrati di colture vecchie, e gli estratti sterili alla pressa: i quali dovevano certamente contenere costituenti blastomicetici spontaneamente liberatisi con l'invecchiamento o artificialmente ricavati a 350 atmosfere.

Qui, torna opportuno ricordare che i filtrati non hanno provocato neoformazione neanche secondo Franchetti, Stropeni, Tiberti.

Alla negatività dei risultati nelle ricerche espletate confiltrati ed estratti sterili contrasta la positività di quelle compiute con nucleoproteidi e con autolizzati (serie 6ª e 7ª).

Per queste indagini bisogna notare che, nella serie 6ª vennero iniettati solamente ratti e furono riscontrati reperti i quali saranno discussi in seguito, per sta-

bilirne il significato. Intanto mi limito ad accertare che essi sono in disaccordo con quelli negativi di Franchetti: questi inoculò nucleoproteide preparato dai blastomiceti secondo il metodo Lustig-Galeotti e riscontrò un'azione tossica generale, che si manifestava con le comuni alterazioni vasali e degenerative, senza provocare particolari reazioni da parte dei tessuti.

Nella serie 7ª vennero usate colture vecchie, da cui non si coltivavano i blastomiceti, tenute 10 giorni a 37° previa sospensione della patina in acqua distillata.

Anche questa volta venne dunque tralasciata la filtrazione, e non si può quindi prescindere dall'azione dei corpi blastomicetici, sia pure morti, dei quali certamente ne rimasero non disgregati. Di fatti Alessandri e Zapelloni avendo inoculato gli animali coi prodotti di autolisi preparati secondo Galeotti e Pentimalli (10 giorni a 37° dopo addizione di acqua distillata) ottennero blastomicomi per reazione di tessuti intorno ai parassiti, i quali non erano stati autolizzati.

Da questo esame preliminare della tecnica adoperata da Galeotti e Pentimalli, mi sembra si possa sicuramente concludere soltanto che nelle serie 2ª e 5ª eseguite con materiale privo di blastomiceti (filtrati, estratti) non vennero riscontrate neoformazioni; invece nelle serie 1ª, 3ª, 4ª, 7ª eseguite con blastomiceti vivi o morti (colture, estratti, autolizzati) e nella 6ª (nucleoproteidi) furono rilevate e descritte varie strutture, di cui stabiliremo il tipo ed il valore.

Le strutture considerate quali patologiche vennero dagli Autori raggruppate nella classificazione seguente:

A. — Epithelialneubildungen:

1) Adenomatöse Neubildung des Duodenums: 1 mal.
2) Metaplasische Neubildungen der Magenschleimhaut: 4 mal.
3) Adenomatöse Neubildungen der Bronchienschleimhaut und der Lungen: 5 mal.
4) Adenomatöse Neubildungen in der Leber: 1 mal.
5) Neubildungen von carcinomatösen Typus: 2 mal.

B. — Mesenchymalneubildungen:

1) Neubildungen vom Typus von Lymphangioendotheliomen (Peritheliomen):
2) Neubildungen vom Typus von Sarkomen: 3 mal.

Da questo riassunto si rileva subito la irregolarità e svariatezza dei reperti, e si constata immediatamente come taluni siano segnalati 1 sola volta, ciò che non escluderebbe un reperto accidentale, fuori dell'azione dei blastomiceti.

Ma conviene esaminare i singoli reperti.

1) Adenomatöse Neubildung des Duodenums: venne riscontrata 1 volta su 27 cani. Si trattava di una cagna morta 4 mesi dopo l'inoculazione con coltura di blastomiceti; all'autopsia fu notata un'ulcera nella prima sezione del duodeno in corrispondenza dello sbocco del dotto pancreatico (principale, secondario?). Microscopicamente accanto l'ulcerazione venne rilevato che dalla mucosa del duodeno partiva una proliferazione epiteliale che sospingeva le fibre muscolari

lisce e si disponeva tra esse portandosi financo nella spessa tunica muscolare. La formazione epiteliale presentava aspetto ghiandolare: costituita da tubuli ramificati rivestiti da cellule cilindriche a citoplasma chiaro, e nucleo alla base.

Qui si richiede spiegare due fatti: la presenza dell'ulcera e quella del nodulo ghiandolare.

Circa l'ulcerazione bisogna rammentare in generale che nei cani, non raramente, nello stomaco e nel duodeno si trovano ulcere, le quali sono state attribuite a traumi provocati da cibi duri ingeriti e difficilmente espulsi dal piloro e dalle sezioni vicine del tubo gastro-enterico. Questa lesione è stata ricordata a proposito dello studio sperimentale della patogenesi dell'ulcera gastrica, cui in Italia hanno contribuito Dalla Vedova, Donati, Marchetti, Zironi.

Inoltre nel caso in ispecie non si può tralasciare che, molti Autori, compresi gli attuali, in seguito ad inoculazione di blastomiceti hanno riscontrato emorragie nel sistema digerente; da esse potrebbero venire zone di necrobiosi o di necrosi e consecutiva ulcerazione.

Infine va rilevato che proprio in questo caso nel lume intestinale erano contenuti dei vermi.

A meglio intendere la formazione ghiandolare, proveniente dall'epitelio duodenale, trovata nella sottomucosa e contro la muscolare, in vicinanza dello sbocco di uno dei dotti pancreatici, ho cercato dei lumi nei trattati di anatomia microscopica e di istologia comparata (Oppel, Renaut), non che nel controllo diretto macro e microscopico.

Ecco quel che in proposito scrive Renaut: « Glandes duodénales ou de Brunner: Ce sont les dernières glandes du tractus intestinal dont l'existance soit contingeante et la modalité secrétoire variable, accomodée chez les diverses expèces aux différences de leurs alimentations. Elles occupent, chez tous les animaux où elles existent, la région de l'intestin comprise entre le pylore et l'ouverture des canaux cholédoque et pancréatique. Au dessous on n'en trouve plus qu'exceptionnellement.

Ce sont des glandes tubuleuses ramifiées et conglomérées comme les glandes gastriques et les glandes pyloriques.

Le groupe intra-muqueux ou interne, est situé au-dessus (en dedans) de la musculaire muqueuse, dont l'assise supérieure (annulaire) lui fournit des feuillets musculaires analogues à ceux des glandes gastriques.

Le groupe intermusculaire, sous-muqueux ou externe ne consiste plus dans un simple rang de glandes, mais en des formations glandulaires muqueuses et l'assise annulaire du muscle intestinal. La totalité de la sous-muqueuse est occupée par ces glandes, entre lesquelles elle dessine des cloisons connectives enveloppantes. Ces cloisons sont parcourues par des feuillets de fibres musculaires lisses provenant de l'assise externe ou longitudinale de la musculaire muqueuse.

Tout comme les glandes du groupe intra-muqueux, celles-ci sont des glandes en tubes ramifiés, mais devenus extrêmement nombreux et multifides sur une grande longueur. Tous ces tubes s'étant contournés de mille manières pour se loger dans un espace restreint il s'ensuit que, sur les coupes, ils sont sectionnés de diverses façons et simulent des acini de glande en grappe.

Le rêvetement épithélial est exactement le même que dans l'assise intra-muqueuse. Il se poursuit identique dans tous les tubes ramifiés et dans le tube collecteur, qui s'élève verticalement et perfore la musculaire muqueuse.

En un mot, une glande de l'assise inter-musculaire profonde se comporte comme une glande intra-muqueuse dont la végétation aurait, par quelques-uns de ses tubes secréteurs, franchi la musculaire muqueuse pour ensuite se ramifier au-dessous d'elle à l'infini. De distance en distance, du reste, les deux assises glandulaires communiquent largement. La sous-muqueuse dissocie ses fibres et une seule et même glande, a ce niveau, occupe tout l'espace entre la ligne des cryptes et le muscle moteur intestinal ».

Oppel, esaurientemente, conferma per il cane quanto è sopra riferito, e prova col testo e con le figure i particolari rapporti, esistenti nel duodeno, tra ghiandole di Brunner *muscularis mucosae* e tunica muscolare generale, non che l'estensione di questa formazione glandulare e la frequenza in molti mammiferi di gruppi isolati, posti oltre lo sbocco delle vie biliare e pancreatiche, invadenti talora lo strato muscolare.

Queste molteplici e precise indicazioni ho trovato in modo esatto corrispondenti al vero.

Per ciò la nozione bibliografica, l'esame macroscopico e lo studio istologico m'inducono a riconoscere nella « formazione adenomatosa del duodeno » descritta da Galeotti e Pentimalli, un nido di gh. di Brunner nella prima porzione del duodeno del cane, in vicinanza del condotto della testa del pancreas, regione su cui venne richiamata l'attenzione 1 volta su 27 cani per l'accidentale ulcerazione ivi esistente.

2) Metaplastische Neubildungen der Magenschleimhaut.

Va notato anzitutto che le metaplasie vennero riscontrate solamente nei ratti; nei 27 cani la mucosa gastrica non presentò mai nulla di simile. Lesioni dello stomaco furono rinvenute nei cani 41-*bis* e 17, ma si trattava di zone emorragiche o ulcerose, con necrobiosi o sclerosi della mucosa. Dei quattro ratti, a carico dei quali sono descritte le metaplasie, solo uno offriva, all'esame microscopico dello stomaco, infiltrazione leucocitaria e neoformazione vasali, tali da ricordare i reperti di flogosi così facili ad ottenere negli animali inoculati con blastomiceti. Tutti e 4, invece, racchiudevano nello stomaco una struttura che per sede e caratteri appare più dettagliatamente riportata per il ratto n. 19.

« Weisse Ratte n. 19. 14 Tage nach der Impfung gestorben. Bei der Autopsie sind der Mund und die Schnauze mit Blut befleckt. Der Magen enthält keine Speise, sondern eine gewisse Menge geronnenen Blutes. Auf der hinteren Wand, in der Nähe der kleinen Krümmung findet sich eine kleine Geschwulst, hart anzufühlen und etwa eine halbe Erbse gross. Diese kleine Geschwulst sieht man nicht nur bei der äusserlichen Besichtigung des Magens, sondern wenn man letzteren öffnet, bemerkt man auch, dass er in die Magenhöhle vorspringt. Bei mikroskopischer Beobachtung erweist sich die kleine Geschwulst im Magen als bestehend aus einer Reihe langer von Epithel bedeckten Kanälchen, welche vom Niveau der Magenschleimhaut aus sich durch die Muskelwände des Magens hindurch, bis zur

Aussenseite des Organs hinziehen, wo sie viele alveoläre Höhlungen bilden. Diese metaplastische Neubildung unterscheidet sich in ihrem Verhalten von den Neubildungen die sich im Magen der Mäuse fanden, welche mit Nukleoproteid geimpft wurden, denn sie besteht zwar gleichermassen aus dem Epithel der peptogastrischen Drüsen, aber statt über die Muscularis mucosae sich zu erheben und in die Magenhöhle aufzusteigen, zeigt sie ein bedeutend aggressiveres Verhalten gegen das Organ, auf dem sie gewachsen ist, indem sie, sich ausdehnend, in das Muskelgewebe der Magenwand eindringt. Die Epithelialkanälchen haben alle Kennzeichen eines Malpighischen Epithels: Die Zellen sind in grosser mytotischer Tätigkeit, die sich in allen Formen der normalen und der atypischen Karyokinese vollzieht, und erheben sich auf einem Stroma von verlängerten Bindegewebszellen, in welchen die Blutgefässe nur spärlich vorhanden sind. Diese Wucherungen bestehen aus vier Zellschichten: Die erste Schicht hat ein körniges Aussehen; die zweite ist aus Zellen gebildet, die reich an Keratohyalinkörnchen und von Hämatoxylin rot gefärbt sind, die dritte Schicht besteht aus polygonalen Elementen, die vierte endlich aus Zellen, die einander sehr nahe liegen, einen chromatinreichen Kern haben und sich in grosser mytotischer Tätigkeit befinden. Die beiden Muskelhäutchen, sowohl die längliche wie auch die kreisrunde, sind hypertrophisch und hyperplastisch, ebenso auch die Gefässwände, wie gewöhnlich in der Nähe jeder derartigen Neubildungen ».

Per gli altri ratti si hanno presso a poco le stesse notizie; così ad es.: « Weisse Ratte n. 1. 18 Tage nach der Impfunggestorben Ausgedehnte Hyperämie aller Organe, Infarkte in der rechten Lunge, krateriförmige Anschwellung im Magen, fast im Zentrum der kleinen Krümmung ».

L'anatomia e l'istologia dello stomaco dei muridi è stata lungamente e dettagliatamente studiata da molti Autori: Pallas, Retzius, Brümmer, Mazzarelli, Edelmann, Toepfer, Sclavunos, Home, Klein, Ranvier, Oppel.

Le mie osservazioni coincidono con quelle correnti in letteratura e con le descrizioni di Galeotti e Pentimalli.

Nel ratto normale lo stomaco presenta una porzione esofagea, estesa due terzi circa, sottile chiara, biancastra; ed una porzione pilorica, limitata ad un terzo circa, più robusta, oscura; rossastra. All'esterno il confine è segnato da una linea, cordoniforme, bianca, la quale appare come un ispessimento del bordo terminale della sezione esofagea, e segna una linea irregolarmente obliqua tra grande e piccola curvatura. La piccola curvatura ristrettissima, per la vicinanza dell'esofago al piloro, è intersecata da questo cordone biancastro che si porta verso di essa; la grande curvatura ne è invece incontrata ad 1 o 1 e ½ centimetri dall'orifizio pilorico.

Aperto lo stomaco più volte in diversi ratti, ora sulla grande, ora sulla piccola curvatura, si nota sempre l'aspetto diverso delle due regioni, e si rileva che il confine segnato dall'orlo biancastro è irregolare ancora più della norma, causa la retrazione delle pareti consecutiva all'apertura per la notevole contrazione della muscolare.

Il limite presenta due prominenze sulle curvature, più marcata quella posta

sulla piccola, ove l'orlo bianco rilevato si avanza verso il piloro con un promontorio, a convessità periferica, entro cui rimane una depressione ampia, perchè dall'orlo emergente le pareti scendono introflesse in una escavazione a borsa di tabacco, così che l'insieme « im Zentrum der kleinen Kriimmung » appare come una « kraterifórmige Anschwellung ».

Microscopicamente la porzione esofagea risulta a muscolare sottile, ad epitelio piatto, stratificato a tipo pavimentoso, eleidinico, con i vari piani, compreso il granuloso ed il corneo.

La porzione pilorica, invece, ha muscolare più spessa, e rivestimento ghiandolare a tipo peptogastrico.

Dato il comportamento del confine tra le due porzioni, accade che aprendo lo stomaco sulla grande curvatura e prelevando un pezzo sulla piccola (o viceversa, sebbene meno marcatamente) in modo da comprendere la gettata mediana, si ha un tratto esofageo compreso tra due zone ghiandolari. La retrazione dei tessuti accresce il carattere di irregolarità e festonatura della rilevatezza crateriforme, l'incidenza del taglio microscopico conferisce l'aspetto di canali e cisti alla parte mediana del taglio.

In tali condizioni la sezione mostra come nelle figure di Oppel sui ratti normali, ed in quelle di Galeotti e Pentimalli, ai lati le ghiandole peptogastriche i cui tubi si accorciano verso la parte centrale per innestarsi, nel mezzo, al cuneo esofageo a rivestimento epidermico. Dalla zona di passaggio rilevata su un piano mucoso l'incastro scende e si dilata in uua cavità larga, ineguale, concamerata. La muscolare, spessa sul punto di passaggio, è sottilissima contro il fondo del diverticolo esofageo, che in taluni punti sembra limitato dalla sola *muscolaris mucosae*, rivestita all'esterno dalla sierosa.

Mai però la *muscolaris mucosae* è attraversata o dissociata dalla formazione cornea, che delimita e sostiene sempre, come si vede anche nella figura 3 di Galeotti e Pentimalli. La quale dovrebbe provare l' « aggressives Verhalten » della così detta metaplasia e mostra invece come la *muscolaris mucosae* segua tutte le modificazioni di decorso della tunica interna o epiteliale, e si raddoppi al cercine prominente, che indica la transizione dalla tessitura ghiandolare, pilorica a quella cornea, esofagea.

A stomaco chiuso, praticando un taglio al davanti della linea di confine tra le due porzioni dell'organo, si ha una sezione ovalare nella quale due tratti rappresentanti le pareti, anteriore e posteriore, hanno struttura ghiandolare e due corrispondenti alle curvature, grande e piccola, tappezzate da epitelio granulare-corneo, possiedono il particolare comportamento descritto.

Non ricordando mai l'anatomia microscopica dello stomaco di ratto normale, nè riconoscendo che là dove sono stati prelevati i pezzi vi è questo singolare incastro di struttura, e volendo invece pensare a metaplasie. appunto come accade nel lavoro in esame, si potrebbe arrivare a questa conclusione : Poichè ghiandole peptogastriche e zone con formazioni a tipo così detto malpighiano si alternano, non sarebbe impossibile ammettere la metaplasia a piacere nei due sensi, anche in quello inverso al descritto, ossia da tipo esofageo in pilorico.

Ma evidentemente il giudizio sul reperto va tratto dal controllo sugli esemplari normali, da cui emerge chiaro che, la struttura attribuita a metaplasia appartiene all'ordinaria architettura del viscere, e risulta che i noduli a tipo detto malpighiano riscontrati nel connettivo apparentemente isolati, o approfonditi sono gli estremi inferiori di introflessioni capitate al taglio in modo perpendicolare od obliquo.

Concordano con questa essenziale dimostrazione altri fatti, ad esempio; 1° che tre volte su quattro non vi era alcun segno di flogosi tanto nello strato epiteliale, quanto nei sottostanti; 2° che ai punti di passaggio vi è il graduale accorciamento dei tubuli peptogastrici e l'innesto alla struttura cornea, prima sottile e regolare, poi spessa e plicata, così come elegantemente avviene in natura ai punti di passaggio di architetture diverse in qualsiasi organo, in genere, nello stomaco del ratto in ispecie; 3° che non si scorgono mai nella porzione ghiandolare elementi in via di trasformazione verso il tipo epidermico-corneo, nè si trovano avanzi di tubuli od elementi ghiandolari, i quali avrebbero dovuto preesistere nella zona attribuita a metaplasia; 4° che questa regione di metaplasia ha attraversato regolarmente dovunque gli stadi di evoluzione dell'epitelio, dallo strato generatore al corneo lamellare; 5° che la così detta metaplasia priva di reazione flogistica senza fasi intermedie e con metamorfosi cornea avanzata degli elementi di supposta recente trasformazione, è descritta anche per ratti morti soltanto 18 ed anche 14 giorni dopo l'inoculazione.

Per tutti questi fatti considero la metaplasia nelle indicate regioni dello stomaco di ratto, illustrata da Galeotti e Pentimalli, come una normale struttura di quel viscere.

3) Adenomatöse Neubildungen der Bronchienschleimhaut und der Lungen.

Esempio: « Weisse Ratte n. 20. — Nach 22 Tagen von der Impfung an gestorben. Mikroskopisch ergeben sich die umfangreichen Massen, die bei der Autopsie gefunden worden, als Pseudotumoren, die beinahe ausschliesslich von blastomycetischen Anhäufungen gebildet sind. Die Lungen, deren alveoläre Höhlungen voll von Blastomyceten sind, zeigen besonders interessante Veränderungen. Im Zentrum des linken Lungenflügels ist der Querschnitt der Hauptbronchie fast verschwunden; an seiner Stelle findet man eine adenomatöse Neubildung, die aus einem dichten Netz von Epithelschnüren gebildet ist, welche in ausgebuchteter Form gegen sich selbst gekrümmt sind und aus einer einzigen Reihe zylindrischer Zellen bestehen. Diese zeigen ein Grosses angeschwollenes Protoplasma und einen kleinen Kern, der auf der Basisextremität liegt. Das Stroma ist sehr spärlich und die Zellschnüren liegen sehr dicht aneinander ».

Riguardo queste strutture polmonari, è noto in anatomia microscopica comparata che, molti animali, specie le cavie ed i ratti, presentano tale complicata suddivisione dei bronchi, e così ricche introflessioni della mucosa, da mentire adenomi.

Anzi per altri parassiti, già presunti agenti di tumori (spirochete), vennero descritte per adenomi bronchiali o polmonari tessiture identiche: così, ad esempio, Gaylord. A tali reperti von Hansemann obiettò la non eccezionale presenza di

architetture identiche trovate, fuori di ogni esperimento, nelle cavie, e per lo stesso animale Sternberg aggiunse due casi, dal cui esame concluse:

« Es sei darum nachdrücklich hervorgehoben, dass diese Bildungen auch ohne eitrige Infektionen allem Anscheine nach bereits normalerweise vorkommen können und keine Adenome, sondern abnorme Verästelungen der Bronchien darstellen ».

Devo aggiungere che fra i ratti, con grandissima frequenza, si sviluppa una forma di broncopolmonite a decorso cronico con neoformazione di tessuto. Franchetti ricorda di aver riscontrato nel torace dei ratti masse voluminose, a prima vista neoplastiche, effettivamente di natura flogistica; e di aver isolato da esse un microrganismo del gruppo del bacillo di Gärtner, col quale riprodusse la lesione.

Nei polmoni dei ratti in preda a questo processo infiammatorio, ho colto nei diversi stadi tutte le formazioni, da Galeotti a Pentimalli interpetrate come adenomatose, comprese quelle con rivestimento epiteliale unico, a cellule cilindriche.

Nè l'etiologia di tale reazione flogistica proliferativa è univoca; chè già per il passato simili alterazioni erano state ottenute coi blastomiceti e poi riconosciute di origine infiammatoria da stimolazione dei corpi parassitari, i quali, secondo lo stesso Sanfelice, dànno pseudotumori e non neoplasmi veri e proprî.

Interpretazione ormai universalmente accettata e qui opportunamente riferita: poichè si tratta di casi in cui, come in quello riportato, vi erano accumuli di blastomiceti sparsi dovunque, con polmoni così invasi, da presentare « die alveolären Höhlungen voll von Blastomyceten ».

Quindi, non potendosi escludere in alcun caso l'azione dei corpi saccaromicetici, bisogna convenire che, si tratta di reperti accidentali o di lesioni infiammatorie per infezioni svariate, compresa quella da blastomiceti.

4) Adenomatöse Neubildung in der Leber: 1 mal.

« Weisse Ratte n. 21. 1 Monat und 5 Tage nach der Impfung gestorben.

Die Knötchen, die man makroskopisch auf der Oberfläche der Leber antraf, erweisen sich bei der mikroskopischen Beobachtung als Pseudotumoren, die aus Anhäufungen von Blastomyceten bestehen, jedoch nicht im Inneren; denn gerade an der Stelle, an welcher sie sich in das Leberparenchym versenken, ändert sich die Struktur der Neubildung. Unkerhalb der Knötchen findet man 8-10 Gefässe mittlerer Stärke, einige mit deutlichen bestimmter, andere mit weniger sichtbarer Wand; rings um die Gefässe, die mit Blut reichlich gefüllt sind, bemerkt man eine grosse Zahl von Röhren, welche quergeschnitten sind und sehr den Gallenka nälchen gleichen ».

Si tratta dunque di zone epatiche alterate ove sono accumuli di blastomiceti, intorno ai quali si svolge una reazione flogistica, cui partecipano i vasi biliari, man mano che il processo infiammatorio li raggiunge dalla superficie dell'organo agli strati sottostanti. Nulla dunque di rimarchevole se in corrispondenza di blastomicomi vi sono territori di produzione connettivale con numerosi capillari e con maggiore evidenza od anche ipertrofia e iperplasia infiammatoria dei canalicoli biliari. Appunto come, in generale, accade nelle epatiti.

5) Neubildungen von carcynomatösen Typus.

La neoformazione carcinomatosa descritta per il pene del ratto n. 21, come una cavità limitata ai due lati da epitelio stratificato, con zaffi e nidi disseminati

nel connettivo sottostante, ho potuto riscontrare con gli stessi caratteri negli animali sani. L'aspetto precisamente conforme a quello descritto da Galeotti e Pentimalli, rappresenta una ordinaria condizione di struttura, facile a verificare comunque siano orientati i pezzi.

A questo gruppo appartiene ancora una formazione descritta come adenocarcinoma situato contro il collo della vescica.

La figura settima, che a questo caso si riferisce, mostra, meglio ancora della descrizione, che la parte ghiandolare è posta in mezzo ad uno stroma connettivale e confina con le fibre muscolari estranee al collo vescicale, senza invasione alcuna.

Nella microfotografia la distinzione è nettissima: in alto si vede un tessuto costituito da acini ed alveoli ghiandolari con epitelio cubico e nucleo basale, in basso si scorgono i fasci di fibre muscolari striate.

Si tratta dunque di una tessitura ghiandolare tra collo della vescica e inizio dell'uretra.

Ora, come nota Oppel e come si può constatare con una diligente dissezione, a livello del collo della vescica del ratto decorrono vari organi ghiandolari, alcuni, intimamente connessi alla base; di fatti si incontrano in un taglio longitudinale comprendente il collo vescicale e la prima porzione dell'uretra: vescicole seminali, gruppi prostatici (I, II, III), ghiandole di Cowper.

Inoltre, nella sezione posta tra il collicolo seminale e lo sbocco delle ghiandole di Cowper, si trovano abbondanti ghiandole uretrali. Queste sono costituite da piccoli acini giacenti nella sottomucosa, limitati all'interno dal rivestimento epiteliale stratificato dell'uretra ed all'esterno dai fasci del muscolo uretrale, posto perifericamente ed a fibre striate, proprio secondo la microfotografia di Galeotti e Pentimalli.

Gli acini circondati da connettivo, risultano dall'aggruppamento di pochi elementi cilindrici o cubici, a nucleo basale, a protoplasma finemente granuloso ed oscuro, il lume degli alveoli è piccolissimo e spesso difficilmente riconoscibile; taluni gruppi appaiono da ogni parte circondati dai fasci delle fibre del muscolo, nel cui spessore approfondano.

Questi diversi organi presentano particolari di struttura mutabili con l'età, lo stato di replezione o vacuità, di attività o di riposo, l'incidenza del taglio; così che talune ghiandole uretrali presentano l'aspetto raffigurato da Galeotti e Pentimalli. Ciò che non viene escluso nel lavoro; poichè anche in questo caso manca ogni cenno di controlli su ratti normali.

Le neoformazioni mesenchimali si possono riunire in un solo gruppo, sebbene gli Autori le riportino in due: periteliomi, sarcomi.

Questa unione è anche giustificata dal fatto che, nel testo è detto più volte che tali neoformazioni erano assai simili, come pure, dalla contingenza che nel cane 43 venne riscontrata una massa costituita da due zone: una definita perielioma e l'altra sarcoma.

Nel lavoro si legge: « Hund n. 17. Mikroskopische zeigt die im Gekröse Gefundenen Neubildung die gleichen Charaktere wie die Neubildung die wir in den Brustdrüsen der Hündin n. 15 beobachteten; aber die Neubildung in diesem Hunde

nimmt ihren Ursprung augenscheinlich von einer Lymphdrüse, denn an einigen Stellen der Peripherie kann man noch deutlich bemerken, dass sich dort noch einige typische Follikel erhalten haben. Im übrigen gleicht die Struktur völlig einem Lymphangioendotheliom ».

Queste neoformazioni vennero frequentemente notate nella mammella della cagna, per iniezioni in sito, ed in corrispondenza dell' inserzione del mesentere del cane e del ratto, dietro inoculazione nella cavità peritoneale. Sedi notoriamente provviste di ghiandole linfatiche, da cui gli Autori fanno derivare la neoproduzione, costituita da elementi di varia grandezza, rotondeggianti, talora provvisti di pigmento giallastro, come spesso occorre per gli endoteli dei seni linfatici.

A parte la considerazione che, a mio avviso, nè la figura 5 addotta a testimonianza, nè le descrizioni date autorizzino alla diagnosi di peritelioma, devo rammentare che formazioni simili sono state da tempo rilevate da Sanfelice come endoteliomi o sarcomi, e che quanti altri le hanno successivamente riscontrate sono stati concordi nell'interpetrarle quali stati irritativi delle ghiandole linfatiche con iperplasia dei cordoni linfoidi e degli endoteli dei seni. Particolare svolgimento alla questione ora toccata dànno Franchetti e Stropeni.

Strutture uguali a quelle riferite da Galeotti e Pentimalli, a carico delle ghiandole linfatiche, si incontrano, pressochè, quante volte vengono iniettati blastomiceti, e si possono ottenere con mezzi stimolanti svariatissimi. Ricordo soltanto che tessiture simili Stropeni riscontrò in noduli costituitisi sull'omento di cani in seguito ad iniezione nella cavità peritoneale di semplice sospensione di poltiglia di patata sterile.

Circa le ricerche di Galeotti e Pentimalli, dall' esame della tecnica e dei risultati, a me sembra si debba concludere: che furono negativi gli esperimenti compiuti senza blastomiceti: filtrati, estratto sterile, nucleoproteidi.

Di fatti per i filtrati e l'estratto sterile gli stessi Autori riconoscono non aver ottenuto neoformazioni degne di nota; e per i nucleoproteidi sono state descritte la metaplasia della mucosa gastrica, e le alterazioni polmonari, di cui ora si è visto il significato.

Invece, furono positivi gli esperimenti compiuti con blastomiceti vivi o morti: colture, estratti non sterili, autolizzati.

Invero, per la serie prima, terza e quarta la presenza di parassiti è rilevata dagli Autori medesimi, e per la serie settima consta dalle ricerche identiche di Alessandri e Zapelloni che non filtrando, dopo 10 giorni di termostato, la sospensione di patina in acqua distillata, contiene corpi blastomicetici, i quali passano nell'animale inoculato, e determinano blastomicomi.

Non è quindi affatto dimostrata un'azione proliferativa da sole endotossine. Le lesioni provocate dai blastomiceti sono state iperemie diffuse, emorragie, degenerazioni, iperplasie specie dei connettivi e degli endotelî linfatici.

Per le alterazioni riscontrate spesso è detto nel testo che presentavano atipia; nelle conclusioni, poi, è messo in rilievo che, mentre l'atipia era incerta o eccezionale, ciò che si addirebbe anche per neoformazioni infiammatorie, quella che predominava era la metaplasia. Ma, su questa ultima ho già espresso la mia opinione, ricavata da molteplici accertamenti.

Dalla rassegna compiuta si vede, dunque, che, i risultati ottenuti da Galeotti e Pentimalli, vanno ricondotti a quelli di Franchetti, Stropeni, Cao, Tiberti, Alessandri e Zapelloni.

Perciò non credo si debbano ritenere cadute tutte le teorie sulla etiologia dei neoplasmi diverse dalla parassitaria in genere e dalla blastomicetica in ispecie, nè reputo si possano condividere gli apprezzamenti da Roncali, nei giorni scorsi, così formulati:

« All'obbiettivo di mettere fine al vasto capitolo delle neoplasie complesse in generale e degli archiblastomesenchimomi ovo-spermioblastici in particolare, il cui studio, come sostenitori convinti della dottrina parassitaria nella genesi dei carcinomi, abbiamo ritenuto nostro imprescindibile dovere pienamente affrontare (ciò perchè sino ad oggi le neoplasie complesse, in mano agli oppositori ad ogni costo della dottrina infettiva od infiammatoria del cancro, hanno rappresentato il più formidabile baluardo di difesa del diroccante sacello contenente il sillabo della vecchia Patologia, che comminava pene terribili contro chiunque avesse osato, non già affermare, ma semplicemente pensare, che potesse sussistere una neoformazione maligna senza che alla sua genesi nell'adulto avesse concorso un germe ectopico qualsiasi differenziato o indifferenziato, a norma dell'oramai decrepito vangelo di Durante-Cohnheim e degli altri vangeli derivati, già decrepiti sul nascere) non ci rimane che procedere alla descrizione anatomo-patologica dei corioepiteliomi primitivi delle ghiandole ovarica e testicolare che, secondo quanto affermammo precedentemente e dimostreremo nella presente lezione, non possono altrimenti considerarsi che come veri archiblastomesenchimomi ovo-spermioblastici ».

Tip. Nazionale di G. Bertero e C L. Pozzi, resp.

(48)

Anno XVIII **Roma, aprile 1911** **Vol. XVIII-C. (fasc. 4)**

IL POLICLINICO

SEZIONE CHIRURGICA

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA

DIRETTO DAL

Prof. FRANCESCO DURANTE

Direttore del Regio Istituto Chirurgico di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

Istituto di Patologia speciale chirurgica della R. Università di Roma

diretto dal prof. R. ALESSANDRI

Ricerche sperimentali sulle variazioni della funzionalità renale, nelle nefropatie unilaterali

per il dott. SERTORIO MARINACCI.

Quando in un rene, per cause morbose o ad arte, si producono delle alterazioni, nell'altro rene e nelle parti illese del rene malato, si produce una ipertrofia e una iperplasia degli elementi glandolari; il Golgi ha dimostrato, sin dal 1883, che l'ipertrofia compensatoria renale deve essere attribuita alla scissione cariocinetica degli epiteli dei canalicoli uriniferi, senza che si abbia alcuna neoproduzione dal connettivo. Intorno alla causa intima della ipertrofia compensatoria del rene, non tutti sono d'accordo, e variamente è considerata dai vari autori, l'importanza delle cause che concorrono a questo stesso processo. Esaminerò brevemente il processo istologico della ipertrofia compensatoria; il modo più semplice di produrla in un rene è l'estirpazione dell'altro rene; tale ipertrofia interessa i glomeruli e i tubuli contorti; i glomeruli sono aumentati di volume per aumento di ampiezza e di lunghezza delle anse vascolari; si nota inoltre la cariocinesi degli elementi delle pareti del glomerulo degli endoteli vasali; le stesse modificazioni si notano nei tubuli: non si ha formazione di tubuli nuovi, ma i preesistenti diventano più lunghi, più ampi è più circonvoluti; il connettivo non risponde a questa ipertrofia, e paragonando il peso di due reni, si trova che il rene ipertrofico pesa due terzi del peso complessivo dei due reni normali, sebbene compia da solo la funzione normale dei due reni insieme.

Quale la causa della ipertrofia compensatoria?

Bizzozzero distingue i tessuti normali in tre grandi gruppi, secondo la varia capacità di rigenerarsi in condizioni normali: tessuti a elementi labili; tessuti a elementi stabili; tessuti a elementi perenni; mentre il Cohneim dà la massima importanza all'iperemia congestiva come fattore essenziale della ipertrofia compensatoria renale, Bizzozzero e i suoi allievi, basandosi su ricerche sperimentali da loro eseguite negano all'iperemia congestiva, nel caso singolo dell'ipertrofia compensatoria renale, l'importanza che le attribuisce il Conheim; essi infatti hanno sperimentalmente dimostrato che l' iperemia congestiva ottenuta con la paralisi vasomotoria, e col riscaldamento, non può da sola eccitare la cariocinesi dei tessuti a elementi stabili e perenni, ai quali devono ascriversi gli elementi del parenchima renale; il Nothnagel dà importanza all'aumentato afflusso di sangue come fattore della ipertrofia compensatoria, nel senso che dopo la nefrectomia unilaterale nel rene superstite, insieme a una gran quantità di sostanze da eliminare arrivano sostanze nutrienti in maggior quantità, e quest'aumento di sostanze nutrienti è, secondo Nothnagel, la causa della ipertrofia compensatoria. Il Ribbert ritiene che l'ipertrofia compensatoria sia un'ipertrofia da lavoro; lo Ziegler sostiene, e la sua teoria è oggi generalmente accolta, che l'ipertrofia compensatoria sia dovuta a una proliferazione delle cellule secretorie eccitate da un'aumentata quantità di sostanze chimiche che le cellule devono elaborare.

Un autore italiano che si è molto occupato della ipertrofia compensatoria è il Sacerdoti; egli ha fatto tre serie di ricerche: in una prima serie di ricerche ha praticato la nefrectomia unilaterale, e ha constatato che il rene rimasto è subito in grado di supplire all' intera funzione uropoietica; in una seconda serie di ricerche egli dopo aver praticata la nefrectomia unilaterale, teneva gli animali a digiuno; siccome negli animali digiunanti diminuisce l'uropoiesi, il Sacerdoti ha notato che anche dopo nove o dieci giorni quando non si svolgono fatti infiammatori, gli epiteli renali si mostrano del tutto inerti per quanto riguarda la proliferazione; in una terza serie di ricerche il Sacerdoti ha prodotta l'ipertrofia dei reni praticando la trasfusione diretta del sangue di un cane nefrectomizzato nelle vene di un altro cane, al quale subito prima si toglieva da un'arteria tanto sangue, per quanto poi glie ne veniva trasfuso per le vene.

La conclusione generale del Sacerdoti per la genesi della ipertrofia compensatoria del rene, è che tale ipertrofia dipende esclusivamente o principalmente dall'aumento di elaborazione a cui gli epiteli renali sono soggetti.

Ricorderò a proposito della genesi dell'ipertrofia compensatoria renale, i lavori del De Bonis e Gianpalmo sul lavoro osmotico del rene dopo la nefrectomia. Per lavoro osmotico del rene, s'intende il lavoro che è necessario per separare un certo volume di una soluzione più concentrata quale è l'orina, da una soluzione più diluita quale è il sangue. Gli autori hanno usufruito di una formula del Galeotti per lo studio del lavoro renale in un determinato tempo. Con questa formula il Loiacono ha calcolato il lavoro del rene dopo la nefrectomia unilaterale, concludendo che i reni di animale, il quale rimanga in condizioni costanti di cibo e di riposo, riducono il loro lavoro ad un *minimum*, il quale è assai lontano dal lavoro che i reni possono eseguire, quando le condizioni funzionali nell'eliminazione dell'orina

sono meno favorevoli; in secondo luogo si deve notare come aumenti rapidamente e intensamente il lavoro renale dopo la nefrectomia, sebbene le condizioni di acqua e di cibo restino le stesse, e ciò dimostra che per effetto dell'estirpazione di un rene aumentano subito considerevolmente gli stimoli per la funzione renale, tali stimoli sono rappresentati dalla pressione osmotica del sangue alterata dopo la nefrectomia, dalle lesion, nervose inevitabili nell'operazione, dai disturbi circolatori che necessariamente si verificano nel rene rimasto.

Una prova delle attitudini compensatorie dei reni si ricava dalle interessanti ricerche sperimentali del Bladfort e dell'Alessandri. Il Bladfort eseguì nei cani l'asportazione unilaterale totale di un rene e della metà dell'altro rene; notò che i cani sopravvivevano ma presentavano idruria; quando l'asportazione era ancora più radicale, in modo da lasciare in sito soltanto un sesto del peso totale dei reni, si produceva negli animali la poliuria; gli animali così operati dimagravano rapidamente e morivano in breve tempo, in uno stato marantico.

L'Alessandri praticò tre serie di esperienze: in una prima serie di ricerche praticò nei cani la legatura della vena renale; in una seconda serie praticò la legatura dell'arteria renale; in una terza serie praticò la legatura simultanea dell'arteria e vena di un lato; egli notò dopo la legatura della vena renale il verificarsi in primo tempo di fenomeni congestivi che alterano le nutrizione degli elementi epiteliali e impediscono l'eliminazione dell'orina secreta; cessati poi i fenomeni congestivi di questo primo periodo, si stabilisce gradualmente la circolazione collaterale, che porta alla *restitutio ad integrum*, di guisa che è possibile sopprimere il rene sano. Dopo la legatura dell'arteria, e più ancora dopo la legatura simultanea dell'arteria e vena renale, il circolo collaterale è insufficiente a mantenere e ripristinare la vitalità dei tessuti, e anche dopo trascorso un certo tempo, l'estirpazione dell'altro rene sano e ipertrofico è incompatibile con la vita dell'animale.

L'ipertrofia compensatoria può essere studiata nel suo svolgersi progressivo mediante l'idronefrosi sperimentale; la distensione progressiva che l'orina accumulandosi nella pelvi determina nella sostanza renale, porta inevitabilmente a una riduzione del parenchima renale e a una diminuzione progressiva della funzionalità renale; nell'altro rene si svolge perciò un'ipertrofia compensatoria progressiva, graduale.

Dalle esperienze del Conheim ripetute da Strauss, da Germont, risulta che operando asetticamente si può ottenere l'idronefrosi con la legatura dell'uretere; a queste esperienze di Strauss, fanno seguito quelle di Albarran, di Arnold, del Novaro, di Guyon, e tutte confermano come sia possibile ottenere l'idronefrosi con la legatura dell'uretere.

A questi risultati uniformi ottenuti da diversi autori, si opposero il Delbet e il Pesser, i quali affermarono esser necessario, per produrre sperimentalmente l'idronefrosi un'occlusione parziale e non assoluta dell'uretere; occludendo completamente l'uretere si ha sempre un'atrofia del rene. Siccome vi è tanta disparità di risultati e di opinioni, fra i primi autori e questi ultimi citati, sorge l'idea che un altro elemento debba contribuire alla patogenesi dell'idronefrosi, e questo fattore che deve avere la sua importanza, è rappresentato dallo stato della circolazione renale; secondo

il Lindemann, quando si possono sviluppare delle anastomosi fra i vasi renali e i vasi circostanti, e in questo modo si possono compensare i disturbi circolatori intrarenali, si ha la produzione dell'idronefrosi; in caso contrario, quando cioè il circolo collaterale non può svilupparsi si ha l'atrofia del rene da compressione esercitata dal liquido raccolto nella pelvi.

Il D'Urso controllò tali esperimenti per vedere l'importanza dell'elemento vasale nella genesi dell'idronefrosi; egli scapsulava completamente il rene e poi legava l'uretere; egli vide che in questo caso, sebbene le anostomosi venose non potessero svilupparsi normalmente, pure con la legatura dell'uretere produce l'idronefrosi; quindi anche ammettendo l'importanza dell'elemento vasale nella genesi dell' idronefrosi; questa non è assoluta. Senza voler discutere per esteso il processo anatomo-patologico dell' idronefrosi, mi limiterò a riassumere le diverse fasi per le quali si arriva alla formazione di esso. I diversi autori che si sono occupati dell'argomento, Waillard, Claisse, Charcot, Strauss, Di Stefano, dicono che il processo anatomico dell'idronefrosi può sintetizzarsi in tre periodi; un primo periodo in essi prevalgono i disturbi circolatori rappresentati da fatti degenerativi dell'epitelio; un secondo periodo caratterizzato da ectasia dei canalicoli oriniferi e della capsula di Bowman, sino alla costituzione di cavità cistiche, neoproduzione vasale e proliferazione connettivale; un terzo periodo in cui si ha atrofia degli elementi funzionali e sclerosi connettivale.

Due autori italiani, il Donati e il Fiori, hanno studiato la funzionalità renale dopo la legatura dell'uretere; il Donati ha fatto ricerche sulla funzionalità del rene del lato opposto a quello idronefritico ed è venuto a delle conclusioni che riassumerò in poche parole: egli ha trovato una diminuzione della quantità di orina eliminata nelle ventiquattr'ore, quasi come fatto costante che segue alla legatura unilaterale dell'uretere; in seguito la quantità torna alla media normale, e nei primi tempi nei quali si ristabilisce l'equilibrio, la quantita giornaliera può esser temporaneamente superiore alla norma; per ciò che riguarda l'eliminazione dell'urea, dei cloruri, dei fosfati, si osservano oscillazioni piuttosto lievi. Il Fiori ha fatto ricerche qualitative e quantitative, e ha determinato la concentrazione molecolare dei liquidi raccolti nel rene nei vari periodi del processo idronefrotico, da un esame sintetico dei risultati ottenuti, il Fiori deduce che la quantità dei principî specifici dell'urina diminuisce, diventando tanto più scarsa quanto più il processo idronefrotico si accentua; il liquido endorenale già nelle prime ore dopo la legatura dell'uretere, presenta una concentrazione molecolare più debole dell'orina, secreta prima dallo stesso rene.

In Germania lo Shilling ha studiato la funzionalità renale, servendosi dei più moderni metodi di ricerca; esporrò sinteticamente i risultati da lui ottenuti; gli animali nefrectomizzati da un sol lato secernono il cloruro di sodio che loro si dà per bocca così presto come gli animali normali purchè non si diminuisca la quantità d'acqua che lo discioglie; se l'ipertrofia compensatoria è stabilita, il cloruro di sodio è eliminato nel medesimo tipo che prima ne eliminavano i due reni: un sol rene non è adatto a secernere una gran quantità di soluzione isotonica di cloruro di sodio così presto come i due reni; similmente la soluzione di indaco-carminio

viene secreta non così presto come negli animali normali; gli animali con un sol rene eliminano per effetto dell'iniezione di fluorizina una quantità minore di zucchero che gli animali normali; la eliminazione dello zucchero aumenta con lo stabilirsi dell'ipertrofia.

Pubblico questa prima parte del mio lavoro, riassunta per sommi capi, tralasciando anche di parlare dell'esteso ed importante argomento della funzione normale del rene.

Non pubblico, per ora, gli esperimenti fatti di legatura dei vasi dell'ilo renale, riservandomi di pubblicarli in un altro lavoro.

Parte seconda.

Ricerche sperimentali.

In questo lavoro sperimentale da me eseguito per consiglio del prof. R. Alessandri, ho studiato il modo come si ristabilisce la funzionalità renale dopo la nefrectomia e dopo lesioni varie prodotte nel parenchima renale. Molte ricerche sono state eseguite per studiare l'ipertrofia compensatoria del rene, specialmente in rapporto alle modificazioni istologiche, determinando cioè lesioni svariate nel parenchima renale, e studiando poi nei preparati istologici le progressive modificazioni alle quali le parti integre del rene vanno soggette; si è arrivato così ad assodare definitivamente il processo istologico dell'ipertrofia compensatoria renale, come un processo di ipertrofia e di iperplasia degli elementi glandolari senza che ne derivi un aumento numerico dei glomeruli e dei tuboli. Io mi son proposto di studiare l'ipertrofia compensatoria in rapporto alle modificazioni funzionali, producendo cioè lesioni svariate nei reni e determinando poi giornalmente la eliminazione quantitativa nei diversi elementi di secrezione renale. Ho sperimentato sui cani e sui conigli; gli animali erano tenuti in gabbie dalle quali si poteva raccogliere in un recipiente tutta l'urina delle 24 ore; tanto prima che dopo l'operazione il vitto era conservato uniforme. Siccome nei cani lo stare in gabbia riusciva molto penoso nei primi giorni a volte si aveva oliguria e persino anuria per oltre 24 ore, io li facevo stare prima di operarli per vari giorni rinchiusi nelle gabbie e poi ai giorni alterni esaminavo le urine; il primo esame lo facevo dopo che gli animali erano in gabbia da 4 o 5 giorni: così ho cercato di ovviare a qualche causa che avrebbe potuto influire sulla media dei risultati ottenuti prima dell'operazione. Pesavo gli animali prima dell'operazione e li pesavo dopo l'operazione, di tanto in tanto, per poter esattamente valutare l'influenza delle lesioni prodotte, sulla nutrizione generale. Nei diversi interventi per produrre svariate lesioni sui reni, ho seguito ora la via lombare, ora la via addominale; un sol cane è morto di peritonite due giorni dopo l'operazione, altri due sono morti tre o quattro giorni dopo che erano stati operati, essendosi essi svolta la fasciatura e infettata la ferita già in via di guarigione. Però nel maggior numero degli esperimenti ho sempre ottenuto la guarigione per prima intenzione.

Mi son servito sempre della morfina per iniezione sottocutanea, come analgesico durante l'operazione, iniettandola nei cani alla dose di un centigramma per ogni chilo del peso dell'animale; la iniettavo però sempre una quantità proporzionata-

mente minore; due sole volte son dovuto ricorrere al cloroformio, che ho somministrato in lievissime dosi nel corso dell'operazione, poichè la morfina non aveva ottenuto l'effetto consueto e gli animali dimenandosi impedivano di seguitare tranquillamente l'operazione; di questi due casi ho tenuto conto e ne parlerò in seguito quando analizzerò i risultati delle singole esperienze; nei conigli non ho adoperato nè morfina nè cloroformio; mi son sempre guardato in tutti gli altri casi dall'adoperare il cloroformio per i suoi dannosi effetti sul parenchima renale. Gli animali erano operati con tutte le regole di un'asepsi rigorosa, sterilizzavamo le nostre mani con acqua calda sapone e spazzola per venti minuti, quindi per pochi minuti lavaggio con spazzola e alcool denaturato; i ferri erano bolliti con acqua e soda, i panni tutti sterilizzati all'autoclave; la cute dell'animale veniva stropicciata con alcool e tintura di jodio; dopo l'operazione coprivo la ferita con tamponi sterili intrisi di alcool, fasciavo con bende sterili e mantenevo tale fasciatura in posto per sei o sette giorni, dopo di che, togliendo definitivamente la fasciatura, trovavo la ferita già riunita per prima intenzione. Ho sperimentato su 19 animali, 15 cani e 4 conigli; nei miei esperimenti mi son limitato a produrre lesioni che si avvicinano a degli stati morbosi che clinicamente capita di vedere, alcuni molto frequentemente, altri molto di rado. Su quattro cani e su quattro conigli ho praticato, seguendo la via lombare la nefrectomia unilaterale. Su quattro cani ho prodotto l'idronefrosi unilaterale praticando la legatura dell'uretere, ora dalla via lombare, ora dalla via addominale. In quattro cani ho praticato la legatura di una delle vene emulgenti, mediante la laparotomia mediana o pararettale; in due cani ho praticato la legatura in una arteria emulgente anche con la laparatomia mediana o pararettale; in un sol caso ho praticato la legatura simultanea dell'arteria e vena renale di un lato. Alcuni dei cani operati in un primo tempo di allacciatura dell'uretere, allacciatura dell'arteria e vena renale, sono stati di nuovo operati dopo un certo tempo; nel secondo intervento ho evitato la via seguìta nel primo intervento poichè l'operazione sarebbe divenuta più difficile e più lunga attraverso tessuti cicatriziali e aderenti. Nei casi nei quali avevo praticato in un primo intervento, la legatura dell'uretere, ottenendo sempre, come dirò in seguito, l'idronefrosi, toglievo nel secondo intervento il rene idronefrotico; praticavo il secondo intervento a distanza varia per poter studiare i vari stati del processo idronefrotico che si andava svolgendo. Nei cani nei quali ho praticato in un primo tempo la legatura della vena ho potuto operarne per la seconda volta uno soltanto, poichè gli altri per cause svariate dopo un certo tempo dalla prima operazione sono morti; in questo ho estirpato in un secondo tempo non il rene già operato in primo tempo ma l'altro rene che trovai molto ipertrofico; infatti dall'esperienze dell'Alessandri, risulta che in seguito all'allacciamento della vena renale si ristabilisce un circolo collaterale completo che permette l'estirpazione dell'altro rene.

Nei due cani operati di allacciamento dell'arteria renale ho tolto in secondo tempo lo stesso rene già operato, che ho trovato duro, sclerotico diminuito di volume e di peso. Mi sono attenuto a produrre queste varie lesioni, appunto perchè mi sembrava che con esse avrei potuto studiare l'ipertrofia compensatoria prodotta da svariate cause e quindi svolgentesi in diverse condizioni, ora lentamente e pro-

gressivamente ora rapidamente. Nella nefrectomia infatti siccome si estirpa di un tratto tutto il rene, si assiste allo stabilirsi rapido dell' ipertrofia compensatoria, almeno per ciò che riguarda la funzionalità renale; nell'idronefrosi si può studiare lo stabilirsi progressivo dell' ipertrofia compensatoria poichè il rene nel quale è legato l'uretere seguita a funzionare per un certo tempo; nella legatura della vena renale, a un primo stato in cui i fenomeni congestivi alterano la nutrizione degli elementi epiteliali e impediscono le eliminazione dell'urina secreta, segue un periodo in cui si stabilisce la circolazione colleterale, che porta alla *restitutio ad integrum* e permette di sopprimere il rene sano; varia quindi anche in questo caso la causa della lesione renale e la causa dello stabilirsi dell' ipertrofia compensatoria, variano quindi le condizioni nelle quali questa si produce. Nella legatura dell'arteria renale il circolo collaterale non è sufficiente a impedire l'atrofia e la sclerosi del tessuto renale, però nel rene atrofico, sclerotico si può trovare qualche parte di tessuto renale ancora normale o funzionante. L'effetto adunque di tutte queste lesioni è lo stabilirsi dell' ipertrofia compensatoria.

I reni estirpati all'atto operativo e quelli tolti agli animali morti casualmente o uccisi sono stati tutti esaminati microscopicamente e l'illustrerò trattando dei risultanti ottenuti.

Come ho detto, gli animali prima di essere operati li tenevo in gabbia per vari giorni affinchè essi si abituassero e dopo tre o quattro giorni cominciavo le analisi delle urine. Quasi giornalmente per oltre 8 mesi ho fatto esami completi delle urine raccolte nelle 24 ore. Prima dell'operazione dopo aver fatto un certo numero di analisi facevo la media dei risultati e avevo così un termine di confronto da paragonare con la media dei risultati avuti dopo l'operazione. Durante tutta la prima settimana seguente all'operazione facevo ogni giorno l'analisi completa delle urine raccolte, nella seconda settimana a giorni alterni, nella terza settimana ogni due giorni, e così via di seguito per un certo tempo. In queste analisi giornaliere facevo le seguenti ricerche: quantità, reazione, densità, albumina, muco-pus, zucchero, sangue, urea, cloruri, fosfati, solfati, delta, sedimento; moltiplicando il delta per la quantità ottenevo la diuresi molecolare. I risultati e le conclusioni alle quali sono venuto si riferiscono alla quantità, al delta, alla diuresi molecolare, alla densità, alla eliminazione dell'urea, dei cloruri, dei solfati, dei fosfati.

Nell'urina noi troviamo sostanze organiche e sostanze minerali; tra le prime predomina, ed è il prodotto più importante, l'urea, indi vengono, come dice il Luciani, a gran distanza l'acido urico e la creatinina; fra le seconde il cloruro di sodio e a gran distanza i solfati e i fosfati alcalino-terrosi. L'urea è il prodotto essenziale e il termine ultimo della disintegrazione delle sostanze proteiche; chimicamente è una carbamide, cioè rappresenta l'anidride carbonica in cui un atomo di ossigeno è sostituito da due gruppi ammoniacali $NH^2CO(NH^2)$. Dalle ricerche sperimen- del Nencki, Pawlow, Zeleski, è provato che dalle glandole gastriche e intestinali, compreso il pancreas si produce una gran quantità di ammoniaca, che è immagazzinata nel fegato ove si trasforma in urea; il fegato infatti funziona come un organo protettore dell'organismo e distrugge le sostanze tossiche che si producono nei processi digestivi, secretivi, putrefativi del tubo gastro-enterico; probabilmente anche

la milza e i gangli linfatici hanno una qualche parte nella formazione dell'urea; l'urea, come ho detto, si origina dalla disintegrazione delle sostanze proteiche; si discute ancora però se essa derivi direttamente dall'ossidazione della molecola proteica o invece si formi da essa indirettamente per processi sintetici, dopo cioè che la molecola proteica ha subìto il massimo grado di frazionamento. Nella ricerca dell'urea mi son servito della soluzione di ipogromito di sodio.

Cloruri. L'acido cloridrico si trova nell'urina allo stato di cloruri inorganici di sodio e di potassio; Berlios e Lepinois credettero aver dimostrato nelle urine la presenza di cloruri organici simili a quelli che si trovano nel chimo stomacale; tale affermazione discutibile *a priori* poichè bisognerebbe dimostrare che i cloruri organici dello stomaco dovrebbero, giunti nell'ambiente alcalino del sangue, modificarsi subito in cloruri inorganici; fu dimostrata erronea da Peht e Tegral; i cloruri dell'urina derivano dall'alimentazione e perciò la loro eliminazione può variare molto; tutto il sal di cucina aggiunto agli alimenti riappare nell'urina parte nello stesso giorno parte nei giorni successivi. Per la determinazione quantitativa dei cloruri mi sono servito del metodo di Volhard–Salkowschi; tale metodo riposa sul principio seguente: se si mescola una soluzione di nitrato d'argento titolata, acidificata con acido nitrico, con solfocianato potassico, soluzione anch'essa titolata, si forma un precipitato bianco caseoso; se insieme all'argento il liquido contiene un sale ferrico, nel momento in cui l'argento è tutto precipitato la miscela assume una colorazione rossa dovuta a formazione di solfocianato di ferro. Ora data la soluzione di solfocianato potassico di titolo noto, è facile dalla quantità di essa occorsa per la reazione finale, calcolare la quantità d'argento, e dalla quantità d'argento occorsa per neutralizzare i cloruri, la quantità di essi. *Fosfati.* L'acido fosforico trovasi nell'urina normale nella duplice forma di fosfati alcalini di sodio e di potassio, e fosfati terrosi di calcio e di magnesia. L'acido fosforico nell'urina proviene in parte dagli alimenti in parte dalla scomposizione delle sostanze organiche fosforate. Per la determinazione dell'acido fosforico totale mi servivo del metodo di Neubauer, che si fonda sul seguente principio: l'acetato d'uranio precipita completamente i fosfati disciolti in un liquido caldo, acido e contenente acido acetico allo stato libero; per stabilire il momento in cui tutto l'acido fosforico è stato precipitato si adopera il ferro cianuro potassico, il quale si combina con l'uranio appena questo è in eccesso; la combinazione si rivela con la colorazione rosso bruna molto evidente data dal ferro cianuro d'uranio formatosi. *Solfati.* L'acido solforico emesso con le urine si trova sia in forma di solfati alcalini sia in forma di eteri solforici; la quantità che se ne introduce con gli elementi è scarsa e anche quando se ne introduce in abbondanza essi sono riemessi per la via dell'intestino, sul quale agiscono come catarsici; l'acido solforico che si trova nell'urina si origina quasi esclusivamente dall'ossidazione del solfo delle sostanze proteiche sia di quelle introdotte con gli alimenti, sia di quelle dei tessuti che si consumano. Per determinare i solfati mi servivo di una soluzione di cloruro di bario che dà col solfato di sodio un precipitato bianco; prendevo 10 centimetri cubi di urina, facevo cadere da una buretta graduata tanto cloruro di bario finchè non avevo un precipitato bianco col solfato di bario. Ora sapendo che ogni centimetro cubo adoperato di cloruro di bario equi-

PANTOPÒN

Nuovo preparato contenente l'intero complesso degli alcaloidi dell'oppio in forma solubile.

„ROCHE"

INDICAZIONI:

1. Stati di sovreccitazione e di angoscia da nevrastenia e psicosi
2. Peritonite, tiflite e dopo interventi operativi sull'addome.
3. Coliche da calcolosi biliare e renale.
4. Diarree: azione più pronta dell'oppio.
5. Tossi: come aggiunta a misture antibechiche e calmanti.

MODI DI SOMMINISTRAZIONE:

a) per via gastrica: in cartine e compresse da gr 0,01
b) per iniezioni: soluzione sterile al 2 % in fialette da cmc. 1,1

DOSI (secondo Sahli).

1. Compresse = dose singola 1-2 compresse; 3-6 compresse pro die
2. Fialette = dose singola 1 fialetta.

LETTERATURA Prof. *H. Sahli*. „Ueber Pantopon". „Therapeutische Monatshefte". N. 1, 1909.
Dott. *Rodari*, Lib.-Doc.: Experimentell-biolog. Untersuchungen über Pantopon „Roche". Therap. Monatsh. N. 50, 1909.
Dott. *F. Heimann*: „Klin. Beobachtungen über die Wirkung des Pantopons". Münch. Med. Wochenschr. N. 7, 1910.



Rappresentante Depositario: AUGUSTO STEFFEN - MILANO, Via C. Stazio N. 4

vale a un centigramma di anidride solforica trovavo facilmente la quantità di anidride solforica contenuta in dieci centimetri cubi di urina, e con un calcolo molto semplice la quantità di essa contenuta nella quantità di urina secreta nelle 24 ore.

Crioscopia. La crioscopia è fondata sul principio dimostrato che la soluzione di una data sostanza in un solvente, mentre eleva la temperatura di ebullizione della soluzione, ne abbassa il punto di congelamento; è stato inoltre dimostrato che il punto di congelamento di una data soluzione, vale a dire nel nostro caso la differenza fra il punto di congelamento dell'acqua distillata e quello dell'urina è proporzionale al grado di concentrazione molecolare, cioè al numero di molecole in essa disciolte. Considerato in questo punto di dista secondo Dreser, Winter, Hambürger, Beckman, e applicata all'urina, la crioscopia può dare un'idea sommaria dell'attività secretoria renale. Col mezzo della crioscopia si può determinare la concentrazione molecolare delle urine emesse in un dato periodo di tempo e tenendo conto del volume delle medesime si può avere il valore della valenza cioè della diuresi molecolare. Ho tenuto conto sempre della quantità giornaliera delle urine emesse e del peso specifico che come si sa varia col variare della quantità secreta e col variare delle sostanze solide in essa contenute.

Riferirò ora le singole esperienze raccolte nei quadri seguenti e farò ad essi seguire l'analisi dei singoli risultati.

Esperimento N. I. — *Nefrectomia unilaterale* (Cane N. A).

Esami delle urine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell'operazione		Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 4 dicembre)							
	Dicembre 1909		I settimana						II settimana	
	30-1	1-2	dicem. 4-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	15-16	17-18
Quantità	500 cm³	440	325	210	350	560	540	250	625	875
Delta	1.23	1.30	1.63	42	1.34	1.19	1.32	1.82	1.43	1.10
Diuresi molecolare	61,500	57,260	52,975	42,000	46,900	66,640	71,280	45,500	89,375	96,520
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1020 a 15°	1024	1030	1015	1019	1019	1019	1025	1023	1017
Albumina	tracce	assente	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce
Muco pus	assente	id.	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	6,405 ‰	10	15	18 ‰	14,050	10,248	12	14,091	14,091	10
Cloruri	9.93 ‰	9.80	5.60	8.11	9.60	9.52	10	13.07	9.86	9
Fosfati	1.16 ‰	1.96	3.22	3.42	2.22	2.08	2.04	2.84	2.76	2.08
Solfati	1.60 gr. ‰	1.80	3.00	3.40	2.80	2.10	2.80	3.00	2.80	2.00
Sedimento	negat.	..	negat.	..	negat.	..	negat.	..	negat.	negat.

Segue Esperimento N. I. — *Nefrectomia unilaterale* (Cane N. A).

Esami delle urine delle ventiquattro ore	Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 4 dicembre)					Dopo circa cinque mesi dall'operazione		
	III settim.	IV settim.	V settim.	VII sett.	VIII sett.	Maggio		
	dicembre 21-22	27-28	genn. 1910 1-2	7-8	16-17	2-3	3-4	5-6
Quantità	910	450	600	740	600	600	350	350
Delta	1.17	1.28	1.27	1.58	1.42	1.57	2.57	1.87
Diuresi molecolare	106,470	66,600	76,200	113,720	85,200	94,200	89,950	65,450
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1019	1016	1022	1023	1020	1019	1032	1025
Albumina	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce
Muco pus	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	10,248	14,091	15,129	11,529	12 ‰	10,248	20	12,810
Cloruri	9.08	7.84	10 ‰	14.80	13.72	9.60	12.52	13.72
Fosfati	2.10	2.62	3.00	2.56	2.82	3.86	3.86	3.86
Solfati	2.00	1.60	2.60	2.00	3.00	2.60	2.60	3.00
Sedimento	negat.	..	negat.	negat.	..	negat.	..	negat.

Esperimento N. II. — *Nefrectomia unilaterale* (Cane N. B).

Esami delle urine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell'operazione			Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 19 febbraio)						
	Febbraio			I settimana						
	10-11	13-14	17-18	febbraio 19-29	20-21	21-22	22-23	23-24	24-25	26-27
Quantità	230	180	225	100	105	200	350	275	375	400
Della	1.96	2 00	1.41	2.36	2.00	1.32	1.30	1.42	1.15	1.40
Diuresi molecolare	45,080	36,000	31,725	23,600	21,000	26,400	45,500	39,050	43,125	56,000
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1032	1032	1020	1038	1030	1022	1018	1025	1015	1018
Albumina	assente	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce
Muco pus	id.	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	12	18 ‰	14.091	23,058	19	16,653	14,091	11,529	10.‰	10,248
Cloruri	7.20	9.60	8.60	1.72	4.20	3.70	8.00	0.80/a	9.76	18.‰
Fosfati	2.70	2.82	2.12	4.22	3.90	3.82	2.68	2.34	2.46	3.32
Solfati	2.20	2.60	2.00	2.90	3.00	2.90	1.50	2.00	1.90	2.50
Sedimento	..	negat.	..	qualche epitelio	..	negat.	negat.	negat.	negat.	negat.

Segue **Esperimento N. II.** — *Nefrectomia unilaterale* (Cane N. B).

Esami delle urine delle ventiquattro ore	Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 19 febbraio)							
	II settimana		III settimana			Maggio		
	febbraio 27-27	marzo 5-6	6-7	12-13	14-15	8-9	12-13	13-14
Quantità	410	625	350 cm³	600	450	250	160	180
Delta	1.46	0.89	1.80	1.49	1.65	1.78	2 60	2.64
Diuresi molecolare	59,860	55,625	63,000	89,400	74,250	44.500	41,600	47,520
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1020	1012	1021	1017	1022	1027	1045	1039
Albumina	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	assente	assente	assente
Muco pus	assente	assente	assente	assente	assente	id.	id.	id.
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	14	5,124	9 ‰	15,372	11,529	14	21	12
Cloruri	9 ‰	9.50	14.84	12 24	12 24	12.80	8.20	3.50
Fosfati	3.58	2.44	1.96	2.82	2 82	2.76	6 46	4.16
Solfati	1.20	2.00	2.90	3 20	3.20	2.00	2.00	2 00
Sedimento	negat.	..	negat.	..	negat.	negat.	..	negat.

Esperimento N. II. — *Nefrectomia unilaterale* (Coniglio N. B).

Esami delle urine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell'operazione			Nefrectomia unilaterale		
	Aprile			I settimana		
	9-10	10-11	13-14	aprile 18-20	20-21	21-22
Quantità	145 cm	200	263	75	105	200
Delta	1.46	1.17	0.87	2 04	1.82	0.99
Diuresi molecolare	21,170	23,400	22,881	15,300	19,110	19,800
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1319 a 15	1014	1017	1025	1024	1017
Albumina	assente	assente	assente	assente	assente	assente
Muco pus	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	8,448	8,000	6,405	13,600	16,500	10,248
Cloruri	11.16	12.60	3.33	9.32	8.02	9.90
Fosfati	3.31	2.50	1 54	5.80	6.66	1.00
Solfati	3.10	3.75	6.00	4.00	2.50	2.60
Sedimento	negativo	..	negativo	negativo	..	negativo

Segue Esperimento N. II. — *Nefrectomia unilaterale* (Coniglio N. B).

Esami delle urine delle ventiquattro ore	Nefrectomia unilaterale					
	Segue I settimana			II settimana		
	aprile 22-23	23-24	24-25	26-27	28-29	maggio 1-2
Quantità	Le urine andarono perdute	200	125	210	256	196
Delta		1.22	1.33	1.10	1.01	1.90
Diuresi molecolare		24,400	16,625	23,100	25,856	23,520
Reazione		alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità		1016	1016	1014	1013	1016
Albumina		assente	assente	assente	assente	assente
Muco pus		id.	id.	id.	id.	id.
Zucchero		id.	id.	id.	id.	id.
Sangue		id.	id.	id.	id.	id
Urea		15,370	9,500	9,967	8,000	10,248
Cloruri		2.33	8.60	2.20	9.00	2.04
Fosfati		1.80	1.67	1.77	1.50	2.00
Solfati		2.75	1.50	3.07	1.80	2.00
Sedimento		negativo	negativo	negativo	negativo	negativo

I Serie di esperienze - Nefrectomia unilaterale.

I ESPERIMENTO. — Il cane è stato tenuto per diversi giorni in gabbia, prima dell'operazione; in questo tempo si son fatte due analisi complete dell'urina, e si è fatto una media dei risultati, un termine di confronto da paragonare con i risultati ottenuti dopo l'operazione. Il cane fu operato di nefrectomia unilaterale per via lombare, sotto l'azione della morfina; durante l'operazione fu necessario somministrare qualche goccia di cloroformio, poichè il cane, agitandosi, impediva di continuare l'operazione con la tranquillità necessaria.

Si è avuto in questo caso, come, del resto, in altri, un'anuria, dopo l'operazione, di oltre 24 ore; la prima analisi si è potuta fare 48 ore dopo l'operazione. Nelle prime analisi dopo l'operazione si è notata un'albuminuria lieve e la presenza di sostanze riducenti, la cui quantità, notevole nei primi giorni, è divenuta poi sempre meno intensa sino a scomparire del tutto nel quarto o quinto giorno.

Confrontando la media dei risultati ottenuti prima dell'operazione con la media dei risultati ottenuti nelle singole settimane dopo l'operazione si notano i seguenti fatti.

La quantità dell'urina aumenta quasi di un terzo nella prima settimana dopo l'operazione, seguita ad aumentare nella seconda settimana e nella terza, nella quale raggiunge il livello maggiore; nella quarta settimana si ha diminuzione in confronto all'eliminazione che si aveva nella terza settimana, essa però rimane maggiore all'eliminazione che si aveva nella prima settimana dopo l'operazione; solo nella quinta settimana si ha una maggiore diminuzione; se ora facciamo una media complessiva della quantità di urina eliminata nella terza, quarta e quinta settimana, troviamo ch'essa è bensì diminuita in rapporto alla quantità eliminata nella seconda e terza settimana, ma è sempre superiore alla quantità eliminata prima dell'operazione. Nelle settimane successive — sesta, settima e ottava settimana — la quantità oscilla lievemente ora in più ora in meno mantenendosi sempre inferiore alla quantità eliminata nella seconda e terza settimana dall'operazione; la eliminazione quantitativa che si ha nella sesta, settima e ottava settimana, poco differisce dalla eliminazione osservata nella terza, quarta e quinta settimana.

Riassumendo: la quantità di urina dopo l'operazione di nefrectomia aumenta nella prima settimana, seguita l'aumento nella seconda e terza settimana, si ha quindi una diminuzione relativa nella quarta settimana, una lieve diminuzione assoluta nella quinta settimana; nel tempo successivo la quantità sale a una cifra superiore mantenendosi tale con lievi oscillazioni.

Delta. — Il delta s'innalza nella prima settimana dopo l'operazione, poichè io rapporto alla maggiore concentrazione molecolare, si ha un abbassamento del puntn di congelazione dell'urina, e quindi una differenza maggiore tra il punto di congelamento dell'acqua distillata e il punto di congelamento dell'urina; in altre parole il valore del delta dell'urina s'innalza; nella seconda settimana si ha un abbassamento del delta in rapporto alla diminuita concentrazione molecolare essendo di molto aumentata la quantità totale di urina eliminata; una diminuzione si ha ancora nella terza settimana in rapporto alla maggiore quantità di urina eliminata in questo periodo, poichè, come ho detto, nella terza settimana si ha un'eliminazione quantitativa di urina superiore che nelle altre settimane; nella quarta settimana il valore del delta rimane quasi uguale; si ha un lieve aumento nella quinta settimana, poichè in questa settimana si ha una diminuzione di urina eliminata; dalla media dei valori del delta nella terza. quarta e quinta settimana risulta che il valore medio del delta è inferiore a quello che si aveva prima dell'operazione e nella prima e seconda settimana dopo l'operazione, è però lievemente superiore a quello ottenuto nella terza settimana; nella sesta e settima settimana si ha un aumento notevole del delta non in rapporto alla diminuita quantità di urina, ma in rapporto alla maggiore eliminazione di principî urinosi; nè il valore medio del delta in queste tre ultime settimane è superiore a quello ottenuto prima dell'operazione.

Riassumendo, possiamo dire che il delta oscilla in modo inverso alla quantità di urina secreta.

Peso specifico. — Varia nello stesso senso del delta.

Diuresi molecolare. — Dalla diuresi mulecolare si può avere una idea abbastanza esatta della funzionalità renale; è perciò molto importante metterne in evidenza le oscillazioni prima e dopo l'operazione.

Essa aumenta nella prima settimana dopo l'operazione, seguita ad aumentare nella seconda settimana in modo d'aversi una diuresi molecolare quasi doppia a quella che si aveva prima dell'operazione; raggiunge il maggior livello nella terza settimana. si ha poi una diminuzione nella quarta e nella quinta settimana, si ha un aumento nella sesta settimana; il massimo aumento si osserva nella settima settimana, e un lieve abbassamento nella ottava settimana; se facciamo la media della diuresi molecolare che si osserva nella terza, quarta e quinta settimana, troviamo una riduzione relativa in confronto alla diuresi molecolare media della seconda e terza settimana, mentre essa è in aumento rispetto a quella che si aveva nella prima settimana dopo l'operazione e a quella che si aveva prima dell'operazione; la diuresi molecolare media della sesta, settima e ottava settimana è superiore a quella che si osserva nella terza, quarta e quinta settimana, alla diuresi molecolare della prima settimana dopo l'operazione e a quella osservata prima dell'operazione è però sempre inferiore alla diuresi molecolare della seconda settimana.

Riassumendo: la diuresi molecolare aumenta di poco nella prima settimana dopo la nefrectomia, del doppio nella seconda settimana, seguita ad aumentare nella terza settimana, subisce una diminuzione nella quarta e nella quinta, aumenta nella sesta, raggiunge il massimo livello nella settima, diminuisce lievemente nella ottava settimana.

Urea. — La quantità relativa di urea aumenta nella prima settimana dopo l'operazione, diminuisce nella seconda settimana, diminuisce ancora nella terza settimana, aumenta nella quarta arrivando quasi alla quantità che si aveva nella prima settimana, diminuisce ancor più nella quinta settimana, raggiunge il grado massimo nella sesta settimana, torna nella settima settimana al livello raggiunto nella prima settimana dopo l'operazione, diminuisce nell'ottava settimana. La quantità assoluta d'urea aumenta di un terzo nella prima settimana dopo l'operazione, di più del doppio nella seconda settimana, seguita ad aumentare nella terza settimana, diminuisce lievemente nella quarta settimana pur mantenendosi la sua eliminazione superiore all'eliminazione che si aveva prima dell'operazione; si ha una diminuzione nella quinta settimana; nella sesta, settima e ottava settimana l'eliminazione dell'urea oscilla mantenendosi sempre superiore all'eliminazione che si aveva prima dell'operazione.

Cloruri. — La quantità relativa dei cloruri aumenta di poco nella prima settimana dopo l'operazione, aumenta nella seconda settimana, diminuisce di poco nella terza settimana, seguita a diminuire nella quarta settimana, aumenta nella quinta, sesta e settima settimana, raggiungendo il livello più elevato; si nota un lieve abbassamento nell'ottava settimana. La quantità assoluta dei cloruri aumenta di poco nella prima settimana dopo l'operazione; quasi del quadruplo nella seconda settimana, si mantiene quasi al medesimo livello nella terza settimana, si ha una lieve diminuzione relativa nella quarta, quinta e sesta settimana, mantenendosi la eliminazione sempre superiore all'eliminazione che si aveva prima dell'operazione; nella settima ed ottava settimana si ha una eliminazione anche più intensa che nelle altre.

Fosfati. — La quantità relativa subisce lievi oscillazioni; si ha un aumento lieve nella prima settimana, un aumento intenso nella seconda settimana; la eliminazione oscilla ora in più ora in meno durante tutto il periodo successivo di osservazione; la media della eliminazione osservata nella terza, quarta e quinta settimana mostra una lieve diminuzione, la media delle tre ultime settimane un aumento. La quantità assoluta è realmente aumentata dopo la nefrectomia; l'aumento più sensibile si ha nella seconda settimana; una lieve diminuzione si ha nella quinta settimana; riassumendo si ha un aumento assoluto nella eliminazione dei fosfati.

Solfati. — In questo esperimento i solfati sono gli unici elementi di secrezione

che appaiono diminuiti nella eliminazione relativa escluso un aumento nella prima settimana; la quantità assoluta aumentata nella prima, seconda e terza settimana torna poi a diminuire e scende a un livello inferiore all'eliminazione che si aveva prima dell'operazione escluso l'aumento che si osserva nella settima settimana; la media complessiva della eliminazione della sesta, settima, ottava settimana mostra una diminuzione non certo molto evidente.

La media dei risultati ottenuti dopo cinque mesi dall'operazione mostra che il compenso già prima stabilito si mantiene avendosi anzi una eliminazione superiore a quella prima dell'operazione, un poco inferiore soltanto per ciò che riguarda la eliminazione dei solfati; la diuresi molecolare è quasi simile a quella che si aveva due mesi e mezzo o tre mesi prima; l'urea è tornata quasi normale pur rimanendo lievemente superiore all'eliminazione che si aveva prima dell'operazione; così l'eliminazione dei fosfati si mantiene aumentata rispetto all'eliminazione che si aveva prima della prima operazione. Si verifica dunque una tendenza a una maggiore eliminazione persistente anche dopo parecchio tempo dall'operazione.

« Sintetizzando i risultati ottenuti in questo esperimento si nota:

« *Quantità.* — Aumenta dopo l'operazione nelle analisi riguarganti le rispettive settimane per la durata di due mesi di osservazione; questo aumento si osserva anche cinque mesi dopo l'operazione; la maggior quantità di urina secreta si ha nella terza settimana dall'intervento.

« *Delta e peso specifico.* — Oscillano in modo inverso alle oscillazioni della quantità di urina secreta.

« *Diuresi molecolare.* — La diuresi molecolare aumenta in modo da raggiungere il doppio e anche di più di quella che si aveva prima dell'operazione; questo aumento si osserva anche dopo cinque mesi dall'intervento; il maggiore livello è raggiunto nella terza settimana.

« *Urea.* — L'urea è aumentata nella sua eliminazione assoluta, tale aumento, meno sensibile, si ha anche dopo cinque mesi dopo l'operazione.

« *Cloruri.* — I cloruri aumentano dopo l'operazione; tale aumento si osserva anche dopo trascorsi cinque mesi.

« *Fosfati.* — I fosfati aumentano dopo l'operazione. Tale aumento si osserva anche dopo cinque mesi dall'operazione.

« *Solfati.* — I solfati oscillano; si ha nei primi tempi dopo l'operazione un aumento; in seguito essi diminuiscono, ma di poco ».

Devo far notare che nel primo giorno si è avuto anuria; nel secondo giorno e nel terzo si ha una lieve diminuzione della funzionalità renale; però il rene funziona di più che non un sol rene prima dell'operazione; segue poi subito una funzione esagerata sicchè la media della prima settimana ci dimostra un aumento complessivo della funzionalita renale.

ESPERIMENTO II. — *Nefrectomia unilaterale.* — Cagnetta dal peso di 5 chili. Sotto l'azione della morfina seguendo la via lombare si pratica la nefrectomia unilaterale sinistra, il rene asportato pesa gr. 14 alla superficie esterna e alla superficie di sezione appare normale. L'esame microscopico rivela la perfetta integrità. In questo caso a differenza di molti altri non si è avuta anuria per 24 o 48 ore; non si è notato l'aumento di albumina solo ne sono comparse delle tracce esistenti già prima dell'operazione; all'esame chimico e microscopico non si è mai notato la presenza di sangue, nè di cilindri.

Noterò brevemente i risultati ottenuti in questo esperimento.

Quantità. — Aumenta nella prima settimana, aumenta più intensamente nella seconda e terza settimana in modo da raggiungere quasi il triplo della quantità eliminata prima dell'operazione.

Delta e peso specifico. — Variano inversamente alla quantità.

Diuresi molecolare. — Aumenta progressivamente nel corso delle tre settimane seguenti l'atto operativo fino a triplicare la diuresi molecolare osservata prima dell'operazione.

Urea. — La quantità media relativa diminuisce, la quantità media assoluta che risponde alla vera eliminazione è più che duplicata dopo la nefrectomia.

Cloruri. — La quantità relativa diminuisce nella prima settimana dopo l'operazione, lo aumenta nella seconda e terza settimana.

La quantità assoluta aumenta sin dalla prima settimana dopo la nefrectomia; in modo che la sua eliminazione è quadruplicata.

Fosfati. — La eliminazione aumenta; la quantità relativa è però diminuita in rapporto alla maggior quantità di urina secreta.

Solfati. — La eliminazione dei solfati varia come quella dei fosfati. La quantità relativa è diminuita; la quantità assoluta è però aumentata.

Da questi risultati che riguardano il comportarsi della secrezione urinaria per il periodo di tre settimane dopo l'operazione di nefrectomia, risulta che si ha dopo la nefrectomia una eliminazione di urina più abbondante e più ricca di elementi disciolti; un sol rene non solo è capace di compensare la funzione del rene soppresso d'emblè, ma funziona in modo da stabilire quasi un ipercompenso, dal quale poi gradatamente si passa al compenso, avendosi sempre una tendenza a una eliminazione maggiore.

Dalla media delle analisi giornaliere eseguite tre mesi circa dopo la nefrectomia risulta che dopo trascorso questo tempo la compensazione funzionale è già completamente ristabilita e si ha una eliminazione qualitativa quasi simile a quella che si aveva prima dell'operazione; si osserva anche in questo caso la tendenza ad una maggiore eliminazione, persistente anche dopo molto tempo dall'operazione; come ho già fatto notare negli altri esperimenti. Se confrontiamo tali risultati ottenuti dopo tre mesi dalla nefrectomia con quelli che si hanno nella terza settimana dall'operazione, subito riesce evidente come dall'ipercompenso che si aveva nella terza settimana in cui da un sol rene era eliminata una quantità di urina superiore per quantità ed elementi disciolti a quella eliminata prima dell'operazione, si sia progressivamente passato al compenso adeguato quale si osserva tre mesi dopo dall'operazione.

Anche in questo esperimento si nota nel primo giorno una diminuzione della funzione renale.

Esperimento III. — *Nefrectomia unilaterale.* — Cagna del peso di 12 kg; sotto l'azione della morfina, per via lombare si pratica la nefrectomia unilaterale sinistra; il rene asportato pesa gr. 27; all'esame microscopico esterno e alla superficie di taglio appare normale; l'esame microscopico mostra la perfetta integrità. Si è notato anuria per quasi due giorni, e solo al terzo giorno dall'operazione si è potuto far l'analisi dell'urina. Chimicamente e all'esame microscopico non si è rivelata la presenza di cilindri o di sangue; solo si è notato una lieve albuminuria che esisteva anche prima dell'operazione. La cagna dopo un mese dall'operazione partorì sette cagnolini; quando l'operai non sapevo che essa fosse gravida. È importante questo esperimento, che ci dimostra che la gravidanza non sia stata affatto turbata dalla estirpazione totale di un rene sano e normalmente funziozante; il rene supestite ha dovuto in questo caso supplire da solo all'eliminazione fisiologica, e al sovraccarico imposto dalla gravidanza; ciò dimostra ancor più la grande energia di riserva di cui il rene è fornito, energia di riserva che può esser tutta esplicata in breve periodo, senza un progressivo e lento adattamento funzionale. Illustrerò in breve i risultati di questo esperimento, che sfortunatamente non potei seguire per lungo tempo, essendo la cagna morta per causa del tutto estranea all'operazione subìta, dopo circa un mese.

Quantità. — Diminuisce nella prima settimana dopo l'operazione, aumenta nella seconda settimana, subisce una lieve diminuzione nella terza settimana.

Dělta. — Aumenta nella prima settimana dopo l'operazione, si abbassa lievemente nella seconda settimana pur rimanendo superiore al valore osservato prima dell'operazione; diminuisce nella terza settimana in rapporto alla diminuzione degli elementi disciolti nell'urina.

Diuresi molecolare. — Diminuisce nella prima settimana dopo l'operazione, aumenta nella seconda settimana, torna a diminuire nella terza settimana.

Urea. — Diminuisce tanto nella quantità assoluta che nella quantità relativa dopo l'operazione, solo la quantità relativa è aumentata nella prima settimana dopo l'operazione.

Cloruri. — Sono diminuiti tanto nella eliminazione assoluta che nella eliminazione relativa, poi aumentano.

Fosfati. — La loro eliminazione assoluta e relativa è diminuita; solo aumenta l'eliminazione relativa nella prima settimana dopo l'operazione.

Solfati. — La loro eliminazione oscilla abbastanza in confronto degli altri elementi di secrezione; la quantità relativa aumenta nella seconda e terza settimana dall'operazione; la quantità assoluta aumenta nella seconda settimana, diminuisce nella prima e nella terza settimana

Volendo sinteticamente riassumere i risultati si può dire che in questo caso dopo la nefrectomia si ha una diminuzione costante dell'urea, dei cloruri, dei fosfati; la diuresi molecolare aumenta nella seconda settimana, ma l'aumento è compensato dalla diminuzione che si osserva nella prima e terza settimana sicchè in media la diuresi molecolare è diminuita. La medesima osservazione si può fare per i fosfati. In questo esperimento si sono avuti dei risultati abbastanza diversi a quelli ottenuti nelle altre simili esperienze in animali nefrectomizzati senza essere gravidi. Come già ho fatto osservare dai risultati ottenuti nelle altre esperienze di nefrectomia unilaterale appariva evidente, l'effetto dell'energia di riserva di cui è provvisto il rene, il quale è capace mercè tale energia di riserva da solo subito dopo l'estirpazione dell'altro rene non solo di compensare la funzionalità totale, ma di secernere un'urina più abbondante per quantità e più ricca di elementi di secrezione. Se adunque in questo esperimento si hanno dei risultati diversi, io credo che per spiegare la contraddizione soltanto apparente si debba ricorrere all'influenza della gravidanza. Sappiamo che nella gravidanza si ha un aumento di tutte le funzioni della vita organica, si ha un incremento del metabolismo. I reni come tutti gli altri organi sono chiamati a maggior lavoro e quindi essi esplicano la loro energia di riserva; noi comprendiamo perciò facilmente come in seguito alla nefrectomia unilaterale, il rene rimasto essendo già in iperfunzione per lo stato gravidico, e dovendo da solo dopo l'operazione supplire a tutto il lovoro richiesto dall'organismo, non abbia potuto usufruire totalmente di quella energia di riserva che permette normalmente non soltanto un compenso ma un ipercompenso funzionale come è stato osservato in altri casi; si è avuto una lieve diminuzione dell'attività renale, diminuzione perfettamente compatibile con la vita dell'animale, e col proseguimento della gravidanza.

Esperimento IV. — *Nefrectomia unilaterale.* — Non riporto per esteso questo esperimento poichè ho potuto seguirlo per pochi giorni; il cane infatti morì una settimana circa dopo l'operazione; il rene tolto all'autopsia era duro sclerotico, con le note macroscopiche di una nefrite cronica; il cuore dilatato e ipertrofico; la morte probabilmente fu causata da una fase acuta che si sovrappose alla nefrite cronica; l'urina dopo l'operazione mostrava una albuminuria, la quale del resto più lieve esisteva anche prima dell'operazione; l'esame del sedimento non rilevò la presenza di cilindri. Anche questo esperimento ci dimostra che un rene subito dopo l'estirpazione dell'altro è in grado di supplire all'esigenze dell'organismo si può notare fin dai primi giorni (terzo, quarto giorno) una funzionalità esagerata. Però si ha in questo esperimento un andamento irregolare nel senso che la funzionalità esagerata non è totale ma parziale; mentre l'urea, i cloruri, i fosfati, i solfati sono quasi quadruplicati la quantità e la diuresi molecolare è diminuita. Questo andamento irregolare ci è spiegato dalle condizioni patologiche nel rene dimostrateci dall'esame istologico: tale esame ci rivela la presenza di una nefrite cronica interstiziale; si osserva la obliterazione di alcuni corpuscoli di Malpighi, di guisa che le sapsule di Bowmann appaiono vuote; intorno si osservano elementi connettivali giovani, fibroblasti; in altri punti un connettivo cicatriziale sparso di nuclei; nella sostanza midollare le anse ascendenti e discendenti di Henle, i tuboli collettori appaiono vuoti gli elementi epiteliali di rivestimento, e circondate da connettivo giovane; molti dei vasi hanno la parete ispessita; altri sono obliterati nel loro lume; in alcuni tratti tanto nella sostanza corticale che nella midollare si hanno le note solite dell'ipertrofia: corpuscoli di Malpighi ingranditi dilatati, anse glomerulari più tortuose, più larghe, epiteli con mitosi, così si trovano ingranditi e dilatati, con epiteli in proliferazione i tuboli della sostanza midollare.

Esperimento N. I. — *Idronefrosi unilaterale* (Cane N. A).

Esami delle urine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell'operazione			Esami fatti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 13 dicembre)					
	Dicembre			Dicembre					
	6-7	7-8	8-9	13-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20
Quantità	250 cm³	380	125	275	3.50	650	3.00	225	170
Delta	1.39	1.95	0.92	2.33	1.18	1.21	1.18	2.14	1.03
Diuresi molecolare	34,750	74,100	11,500	64,075	41,300	78,650	35,400	48,150	18,530
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1019 a 15°	1019	1017	1030	1020	1020	1020	1031	1022
Albumina	assente	tracce	assente	tracce	tracce	assente	assente	tracce	assente
Muco pus	id.	assente	id.	assente	assente	id.	id.	assente	id.
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	10,248 ‰	1.6	1.2	32,025	15,372	11.529	1.2	26,901	19,215
Cloruri	13.12 ‰	18 92	11.60	14.74	26.08	23.78	23.34	22.55	11.76
Fosfati	3.42	2.88	3.30	5.40	9.46	5.08	3.84	3.42	3.98
Solfati	6.40	4.00	4.00	5.00	2.00	3.50	4,20	3.00	2.00
Sedimento	negat.	..	negat.	negat.	..	negat.	..	negat.	..

Esperimento N. II. — *Idronefrosi unilaterale* (Cane N. B).

Esami delle urine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell'operazione						Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 31 dic.)			
	Dicembre 1909						I settimana			
	24-25	25-26	26-27	27-28	29-30	30-31	31-2	genn.910 2-3	4-5	5-6
Quantità	140 cm³	220	60	50	140	34	88	54	55	75
Delta	2.79	1.36	1.40	1.67	2,10	1.35	2.32	3.48	2.46	1.15
Diuresi molecolare	37,800	29,920	8,400	8,350	29,400	18,330	20,416	18,832	13,530	8,625
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1034 a 15°	1021	1018	1025	1025	1025	1035	1047	1035	..
Albumina	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce
Muco pus	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	29,463 ‰	14,091	11,529	19,215	16,653	14,091	30,740	29.463	21,777	7,186
Cloruri	16.05 ‰	16.14	15.80	15.93	12.32	11.55	4.90	10.02	9.80	12.80
Fosfati	2.40 ‰	2.00	3.20	2 20	2.60	3 00	4.08	4.00	1.80	1.40
Solfati	4.80 ‰	1.00	7.20	3.00	3.20	2.00	3.00	3.40	3.00	5.00
Sedimento	negat.	..	negat.	..	negat.	..	negat.	..	negat.	..

Segue ESPERIMENTO N. II. — *Idronefrosi unilaterale* (Cane N. B).

Esami delle urine delle ventiquattro ore	Esami eseguiti dopo l'operazione. (L'operazione fu eseguita la sera del 31 dicembre)									
	Segue I settimana		II settimana			III settimana			V settimana	
	6-7	7-8	10-11	12-13	14-15	16-17	18-19	20-21	febbr. 2-3	3-4
Quantità	120	50	140	120	140	175 cm³	200	170	375	175
Delta	1.60	1.92	2.44	1.20	2.00	1.06	1.45	2 29	1.40	1.20
Diuresi molecolare	19,200	9,600	34,160	14,400	28,000	18,350	29,000	38,930	51,500	21,000
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1017	1025	1033	1013	1022	1019 a 15°	1020	1029	1015	1025
Albumina	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	presente	tracce	tracce	tracce
Muco pus	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	14,091	11,529	46,116	15,372	14,091	6,405 ‰	7,686	21,777	7,000	15,372
Cloruri	16.23	11.80	8.80	5.60	12.60	8.40	14.00	14.80	10.66	13.72
Fosfati	2.00	2.40	1.58	1.97	2.68	2.91	2.00	2.16	2.82	2.56
Solfati	3.00	2.80	3.00	3.00	3.00	3.80	3.00	3.00	2.00	2.00
Sedimento	negat.	..	negat.	..	negat.	negat.	..	negat.	negat.	negat.

ESPERIMENTO N. III. — *Idronefrosi unilaterale* (Cane N. C).

Esami delle urine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell'operazione					Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 7 marzo)		
	Febbraio			Marzo		I settimana		
	25-26	27-28	28-1	2-3	4-5	marzo 7-8	8-9	9-10
Quantità	180 cm³	140	150	150	210	100	75	110
Delta	..	..	0.56	1.30	1 58	2.22	2.19	2.71
Diuresi molecolare	23,220	31,080	13,950	19,500	33.180	22,200	16,425	29,810
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1025 a 15°	1025	1014	1016	1020	1038	1042	1036
Albumina	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	assente
Muco pus	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	id.
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	19,215 ‰	20,496	7,686	7,680	14,091	26,901	28,182	21,777
Cloruri	10.14 ‰	14.06	6.12	10.94	11.32	4.54	9.10	15.30
Fosfati	3.12 ‰	3.12	2.12	2.28	2.56	5.74	3.94	3.44
Solfafi	1.00 ‰	1.00	1.00	1.00	2.00	1.00	1.20	1 00
Sedimento	negativo	..	negat.	..	negat.	negat.	..	negat.

Segue ESPERIMENTO N. III. — *Idronefrosi unilaterale* (Cane N. C).

Esami delle urine delle ventiquattro ore	Esami eseguiti dopo l'operazione. (L'operazione fu eseguita la sera del 7 marzo)								
	Segue I settimana			II settimana			IV settimana		
	marzo 10-11	11-12	12-13	16-17	17-18	19 20	28-29	29-30	30-31
Quantità	69	83	375	175	170	170	400 cm³	160	225
Delta	2.81	2.99	1,83	1.00	2.38	2 51	1.22	1.95	1.94
Diuresi moleco are.	19,389	19,007	68,625	17,500	17,550	42,670	48,800	31.000	43,640
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1044	1040	1024	1026	1036	1024	1015	1023	1025
Albumina	assente	assente	assente	assente	assente	assente	presente	tracce	tracce
Muco pus	id.	id.	id.	id.	id.	id.	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	28,182	32.000	15.372	17,934	17,000	23,000	10 ‰	11,529	11 ‰
Cloruri	14.58	14.84	14.70	13,66	12,36	13.02	10.28 ‰	14.00	12.16
Fosfati	3.96	2.82	2.82	3.64	3.28	4.70	3.28 ‰	3.64 ‰	3.12 ‰
Solfati.	1.20	1.00	2.00	1.00	1.00	1.00	3.00	2.00	2.00
Sedimento.	..	negat.	..	negat	..	negat.	negat.	..	negat.

Segue ESPERIMENTO N. III. — *Idronefrosi unilaterale* (Cane N. C).

Esami delle urine delle ventiquattro ore	Secondo intervento - asportazione del rene idronefrotico. (L'operazione fu eseguita il 4 aprile)										
	I settimana					II settimana			IV settimana		
	aprile 4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	11-12	13-14	15-15	25-26	2 -28	28-29
Quantità	80	85	70	125	75	320	550	550	150	600	330
Delta	2.29	2.31	2.41	2.34	2.29	1,47	1.51	1.01	2.21	1.31	1.50
Diuresi molecolare.	18.320	19.635	16,870	29.250	17.175	47,040	83,050	55,550	33,150	78,600	49,500
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1041	1047	1047	1035	1051	1020	7016	1016	1030	1015	1019
Albumina	tracce	assente	assente	assente	assente	assente	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce
Muco pus	assente	id.	id.	id.	id.	id.	assente	assente	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	19.215	17,934	20,496	10,091	19,215	11,000	12,810	11,000	16,653	5,124	10,248
Cloruri	7 46	1.60	12.38	9.46	10.44	13.06	9.22	15.00	14.66	14.80	12.80
Fosfati	6.58	9.13	4.94	4.44	5.22	2.82	1.98	2.82	4.42	2.74	2.74
Solfati.	2.00	1,00	1.20	1.00	1.00	2.00	1.00	1.40	1.00	1.00	1.00
Sedimento.	negat.	..	..	negat.	negat.	negat.	..	negat.	negat.	..	negat.

Seconda serie di esperienze — Idronefrosi unilaterale.

I miei risultati si riferiscono a quattro esperimenti praticati sui cani; per riprodurre negli animali tale lesione ho praticato la legatura dell'uretere; ho applicato sempre due legature per timore che una di esse cedendo potesse trasformare un idronefrosi primitivamente chiuso in idronefrosi aperta; non ho praticato come alcuni vorrebbero la legatura graduale e lenta, ma appena applicato il laccio subito lo stringevo, strozzando quindi rapidamente il condotto; in due cani, ho estirpato in secondo tempo il rene idronefrotico; uno è morto in conseguenza dell'operazione; l'altro è vissuto e ho potuto praticare diversi esami giornalieri delle urine.

Esperimento I. — Cane del peso di kg. 6 ½; sotto l'azione della morfina fu praticata la legatura dell'uretere sinistro; si è avuto anuria per oltre 24 ore; i risultati si riferiscono alla prima settimana dopo l'opesazione.

Quantità. — Si trova aumentata di circa un terzo dopo l'operazione.

Delta. — Il valore medio giornaliero è aumentato dopo la operazione nonostante l'aumento della quantità di urina; tale aumento deve mettersi in rapporto con l'aumentata secrezione degli elementi dell'urina.

Diuresi molecolare. — È aumentata dopo l'operazione.

Densità. — È aumentata dopo l'operazione.

Urea. — È aumentata tanto nella quantità assoluta, il che ci dimostra un aumento reale della secrezione, tanto nella quantità relativa, il che ci dimostra che il rene integro non solo elimina una maggior quantità di urina ma questa è anche più ricca di elementi disciolti.

Cloruri. — Sono aumentati.

Fosfati. — Sono aumentati.

Solfati. — Sono lievemente diminuiti.

Dai risultati ottenuti in questo esperimento si può concludere che dopo la legatura dell'uretere, l'altro rene funziona in modo da superare da solo la funzionalità dei due reni, escluso per ciò che riguarda la eliminazione dei solfati.

Dieci giorni dopo il primo intervento si estirpò il rene idronefrotico; questo appariva aumentato di volume, era di consistenza nettamente fluttuante, verso l'ilo presentava una bozza molliccia fluttuante, separata dal resto del rene da un solco; alla sezione fluì un liquido sanguinolento; all'esame macroscopico la sostanza corticale appariva conservata, la sostanza midollare molto ridotta; la pelvi dilatata e corrispondeva a quella bozza molliccia osservata dalla superficie esterna in corrispondenza dell'ilo; si notava inoltre qualche versamento sanguigno sotto-capsulare; il cane morì poichè sfuggì il laccio che stringeva l'arteria renale.

Esame microscopico. — Nella sostanza midollare si osservano dei tuboli dilatati, coll'epitelio di rivestimento in alcuni tratti in via di degenerazione, in altri scomparso; un tessuto connettivo giovane a guisa di travate si estende fra i tuboli; in alcuni tuboli si osserva l'epitelio in via di proliferazione di guisa che il lume è quasi ostruito; in altri si possono osservare tratti in cui il lume è ostruito da epiteli proliferati e tratti ectasici con epiteli in via di degerazione; in altri punti in cui il processo è più avanzato si osservano delle lacune scavate in mezzo a un connettivo giovane; nella parte della sostanza midollare che guarda la pelvi la lesione è più avanzata e si osserva una trasformazione connettivale quasi completa.

Nella sostanza midollare come del resto anche nella corticale le alterazioni che si osservano alcune sono più progredite altre meno; in alcuni tratti il tessuto renale è quasi completamente sostituito da connettivo giovane ricco di elementi fusati; in altri punti si nota un ingrandimento dei corpuscoli Malpighiani; un aumento dello spazio che si trova tra la superficie esterna del glomerulo e la superficie interna della capsula di Bowmann; si osserva in alcuni tratti diversi strati che ci di-

mostrano la progressiva scomparsa del tessuto fra due corpuscoli di Malpighi fra loro vicini e la confluenza delle due cavità con la formazione di spazi maggiori; in altri tratti si osserva la obliterazione completa dei glomeruli ridotti a una cavità circondati da connettivo giovane.

In un punto appare un'ampia cavità circondata da connettivo giovane e strozzata nel mezzo da elementi connettivali fusiformi, disposti trasversalmente, di guisa che l'insieme ricorda una cifra otto.

Nella sostanza midollare appaiono in alcuni tratti i canalicoli sezionati trasversalmente, privi di epitelio di rivestimento, di guisa che nell'insieme appare come un tessuto reticolare ad ampie maglie. Alcuni vasi hanno le pareti spessite altri sono obliterati nel loro lume. Nell'altro rene si osservano le solite note della ipertrofia, nella sostanza midollare tuboli più dilatati, più tortuosi gli epiteli di rivestimento in proliferazione; nella sostanza corticale i glomeruli sono aumentati di volume per aumento di ampiezza, di lunghezza delle anse vascolari, si notano cariocinesi degli endoteli vasali e degli elementi della capsula di Bowmann.

Esperimento II. — *Idronefrosi unilaterale.* — Cagnetta del peso di chili 3 ½; sotto l'azione della morfina si pratica la legatura dell'uretere; si è avuta anuria per oltre 24 ore; illustrerò brevemente i risultati di questo esperimento.

Quantità. — Diminuisce nella prima settimana dopo l'operazione, aumenta nella seconda settimana in modo da superare la quantità emessa dai due reni insieme prima dell'operazione, seguita ad aumentare nella terza e quarta settimana.

Delta. — Varia in modo del tutto inverso al variare della quantità.

Diuresi molecolare. — Diminuisce nella prima settimana dopo l'operazione; aumenta nella seconda settimana in modo da superare la diuresi molecolare dei due reni insieme prima dell'operazione; seguita ad aumentare nella terza e quinta settimana.

Densità. — Aumenta nella prima settimana diminuisce poi nelle altre settimane mantenendosi allo stesso livello.

Urea. — La quantità relativa aumenta nella prima e seconda settimana; diminuisce nella terza e quinta settimana; la quantità assoluta che corrisponde alla vera eliminazione diminuisce nella prima settimana per aumentare nella seconda terza e quinta, la maggior quantità si ha nella seconda settimana.

Cloruri. — La quantità relativa diminuisce dopo la legatura unilaterale dell'uretere, la quantità assoluta invece diminuisce nella prima settimana, diminuisce nella seconda settimana, aumenta nella terza e nella quinta.

Fosfati. — La quantità relativa oscilla di poco, la quantità assoluta diminuisce nella prima settimana dall'operazione; aumenta progressivamente nella seconda, terza e quinta settimana.

Solfati. — La quantità relativa diminuisce nella prima settimana, per aumentare progressivamente nella seconda, terza e quinta settimana.

Dalla sintesi di questi risultati si può concludere che in questo caso l'ipertrofia compensatoria funzionale ha un andamento progressivo graduale. Nella prima settimana si ha una diminuzione non solo quantitativa dell'urina ma una diminuzione di tutti gli elementi in essa disciolti; a questa diminuzione segue un aumento progressivo nelle settimane successive, non solo della quantità di urina ma di tutti gli elementi in essa disciolti; uno sbalzo evidente si nota solo tra la diminuzione della prima settimana e l'aumento notevole che si ha nella seconda settimana. La cagnetta fu di nuovo operata dopo un mese di asportazione del rene idronefrotico; il rene era lievemente aumentato di volume, di consistenza molle, fluttuante; alla sezione, la pelvi era dilatata, la sostanza corticale e la midollare ridotte; all'esame microscopico tanto nel rene ipertrofico che nel rene idronefrotico si osservano gli stessi reperti illustrati nel primo esperimento; si ha solo uno stato più avanzato.

Esperimento III. — *Idronefrosi unilaterale.* — Cane del peso di 4 chili; sotto l'azione della morfina si pratica per via addominale la legatura dell'uretere, in questo esperimento non si è notato l'anuria osservata subito dopo la operazione in altri esperimenti. Riferirò sommariamente i risultati ottenuti.

Quantità. — Diminuisce nella prima settimana che segue alla operazione, si

mantiene diminuita nella seconda settimana, si trova molto aumentata nella quarta settimana.

Delta. — Aumenta dopo l'operazione; il livello più alto è raggiunto nella prima settimana.

Diuresi molecolare. — Si trova lievemente aumentata nella prima e seconda settimana dopo l'operazione, aumenta poi progressivamente per raggiungere quasi un valore doppio che aveva prima dell'operazione, nella quarta settimana. Questo aumento della diuresi molecolare deve mettersi in rapporto coll'aumento del del̄ dopo l'operazione; cioè si ha subito dopo l'operazione e precisamente nella seconda e prima settimana un urina più ricca di elementi disciolti ma più scarsa per quantità.

Urea. — La secrezione relativa è aumentata nella prima e seconda settimana, è diminuita nella quarta settimana dall'operazione. La quantità assoluta aumenta dopo l'operazione.

Cloruri. — La quantità relativa aumenta dopo l'operazione; la quantità assoluta diminuisce nella prima e seconda settimana per poi aumentare progressivamente e raggiungere un limite superiore nella terza settimana.

Fosfati. — La eliminazione relativa aumenta dopo l'operazione la eliminazione assoluta aumenta per toccare il limite massimo nella quarta settimana.

Solfati. — La quantità assoluta aumenta eccetto una lieve diminuzione che si osserva nella seconda settimana; la eliminazione assoluta diminuisce nella prima e seconda settimana per tornare quasi alla medesima altezza nella quarta settimana.

Densità. — Aumenta dopo l'operazione per tornare quasi alla medesima altezza nella quarta settimana.

In questo esperimento non si nota la stabilirsi rapido della ipertrofia compensatoria, bensì lo stabilirsi graduale e progressivo di essa; nella prima e seconda settimana il rene sano non funziona in modo da supplire completamente alla funzionalità dell'altro rene; si trova solo un lieve aumento dei fosfati e dell'urea; la quantità dell'urina e gli altri elementi sono però diminuiti; nella quarta settimana si hanno dei risultati che ci dimostrano come l'ipertrofia funzionale si sia già completamente stabilita e il rene divenuto ipertrofico; progressivamente funzioni già da superare la funzionalità dei due reni insieme quale l'esame prima dell'operazione ce lo manifestano.

Dopo circa un mese dalla legatura dell'uretere, fu praticata l'estirpazione del rene idronefrotico per via addominale; il rene asportato pesava gm. 43, era di consistenza molle, fluttuante, alla sezione fluì un liquido siero ematico con grumi sanguigni; la sostanza corticale e la midollare appaiono ridotte di volume; la pelvi dilatata e da essa partono i calicetti anche dilatati che a guisa di raggi si dirigono verso la periferia. Riassumerò i risultati ottenuti dopo questo secondo intervento. Nella prima settimana si ha una diminuzione complessiva della funzionalità renale tanto in rapporto alla eliminazione che si aveva prima di ogni atto operativo, e più ancora in rapporto all'eliminazione che si osservava un mese dopo la prima operazione. Nella seconda settimana si ha una funzionalità veramente esagerata che supera quella osservata prima di ogni intervento, e quella osservata un mese dopo il primo atto operativo. Dopo un mese dal secondo intervento si osserva ancora la tendenza ad una eliminazione maggiore sebbene un po' meno intensa di quella osservata nella seconda settimana. In questo caso adunque le variazioni della funzionalità renale dopo l'estirpazione del rene idroneufrotico, si discostano da quelle osservate dopo l'estirpazione di un rene normale, per la diminuzione che si nota nella prima settimana; si ha un andamento che ricorda la funzionalità renale dopo lo legatura dell'uretere.

Esperimento IV. — Riferirò soltanto l'esame istologico, poichè il cane è morto dopo tre o quattro giorni dall'operazione. Nella sostanza midollare si osservano dei tuboli ripieni di elementi epitiali in proliferazione, in alcuni dei quali si possono osservare delle mitosi; in alcuni punti si osservano dei tuboli dilatati con elementi dilatati in via di degenerazione; in alcuni canalicoli appaiono dei tratti dilatati con epiteli in degenerazione detratti, in cui il lume è quasi ostruito dagli elementi

epiteliali in proliferazione. Nella sostanza corticale si osserva già in qualche punto la obliterazione dei corpuscoli Malpighiani e la confluenza delle loro cavità; in alcuni tratti il tessuto renale appare integro; in altri si osserva la presenza di un connettivo giovane che strozza i vasi i quali hanno pareti ispessite.

Conclusioni generali.

Nefrectomia. — Dai miei esperimenti posso concludere che dopo la nefrectomia unilaterale, quando non ci siano cause che turbano il normale svolgersi della ipertrofia compensatoria, si nota sin dalla prima settimana un aumento della diuresi molecolare e degli elementi di secrezione renale, soltanto nel primo e secondo giorno o al massimo nel terzo giorno, si può osservare una diminuzione della funzione renale; tale funzionalità esagerata osservata sin dalla prima settimana, si mantiene per un certo tempo (3 o 4 settimane in media) e gradatamente poi attraverso oscillazioni si torna a una eliminazione quasi simile a quella che si aveva prima dell'operazione; pur conservandosi una tendenza e un aumento della funzionalità renale, anche dopo trascorsi vari mesi dall'operazione. La maggiore eliminazione dei principî orinosi, precede ed è causa della ipertrofia compensatoria. Non vi è rapporto fra l'ipertrofia che chiamerò funzionale e l'ipertrofia anatomica e istologica: quella precede questa. L'ipertrofia compensatoria è un'ipertrofia da lavoro, e dipende, come ritiene giustamente il Sacerdoti, secondo la teoria di Ziegler, e come da queste mie esperienze appare dimostrato, dall'aumento dei principî chimici che il rene deve eliminare, cioè dall'aumento di elaborazione a cui gli epiteli renali sono soggetti. Da quanto ho detto risulta come conseguenza logica, la considerazione sul risparmio di energia, da parte dei reni in condizioni normali; la energia di riserva che essi accumulano, permette loro di poter subito sopportare un lavoro doppio, senza un progressivo e lento adattamento funzionale, ed essi funzionano in modo da poter supplire interamente alle esigenze dell'organismo, e manifestano nei primi tempi una funzionalità esagerata.

Questo andamento non l'ho osservato quando esistevano lesioni nel rene rimasto (nefrite), quando nel rene lasciato si era praticato in primo tempo la legatura della vena renale; quando si asportava un rene (reso in primo tempo idronefrotico) mentre l'altro era quindi già ipertrofico, quando i reni erano già in iperfunzione per condizioni fisiologiche (gravidanza). In questi due ultimi casi però ho potuto notare anche dopo trascorsa qualche settimana dall'intervento, una funzionalità esagerata, mentre nella prima settimana si aveva una diminuzione totale o parziale della eliminazione renale. Nei conigli non si osserva una funzionalità così esagerata, però il rene rimasto funziona dopo l'operazione molto più intensamente che prima dell'intervento.

Idronefrosi. — Dai miei esperimenti riguardanti la produzione artificiale dell'idronefrosi con la legatura dell'uretere, posso trarre le seguenti conclusioni:

1° Ho sempre ottenuto la produzione dell'idronefrosi, praticando la legatura completa e non graduale dell'uretere, in modo da occludere rapidamente e in modo assoluto l'uretere; non ho mai osservato l'atrofia primitiva del rene nel senso di

Lindemann; i miei risultati si accordano in questo punto completamente con i risultati ottenuti dal Donati e dal Fiori.

2° Le variazioni della funzionalità renale dopo la legatura unilaterale dell'uretere, differiscono da quelle ottenute dopo la nefrectomia unilaterale; in questa si ha sin dalla prima settimana una funzionalità esagerata che si mantiene anche più intensa nelle prime settimane, e poi gradatamente si passa al compenso adeguato; dopo la legatura unilaterale dell'uretere si osserva nelle prime settimane una diminuzione a volte totale, a volte parziale, della funzionalità renale; a questa diminuzione segue una funzionalità esagerata che si osserva nella terza, quarta settimana, e gradatamente poi si torna al compenso. Questo andamento della funzionalità renale dopo la legatura dell'uretere rispecchia le condizioni anatomiche e funzionali dei reni. Il rene in cui si è legato l'uretere non è posto immediatamente fuori di funzione, ma seguita a funzionare per un certo tempo; in seguito la distensione progressiva che l'orina accumulandosi nella pelvi renale determina nella sostanza renale, porta inevitabilmente a una riduzione del parenchima, sinchè il rene ridotto a una sacca fibrosa ripiena di liquido, è messo completamente fuori di funzione; nell'altro rene arriva una quantità di sostanze da eliminare progressivamente maggiore, e in esso si svolge un processo d'ipertrofia compensatoria progressivo graduale, determinato dall'aumento graduale della sua funzione, dall'aumento graduale dei principî chimici che gli epiteli devono elaborare.

BIBLIOGRAFIA.

SACERDOTI. *Sulla ipertrofia compensatoria dei reni.* Gazzetta di Torino, 1896.

DOMINICI. *Intorno ai metodi di diagnosi delle funzioni dei reni nelle nefropatie di competenza chirurgica.*

VITZOU. *Nouvelles recherches expérimentelles sur la secrétion interne des reines, effet du sérum veineux émulgent dans l'urémie expérimentelle.*

LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo.*

LUSTIG. *Patologia generale.*

BIGNAMI. *Lezioni di patologia generale* (anni accademici 1906-1907, 1907-1908).

BOCK JOANNES. Archives für experiment. Pathologie und pharmacologie. *Untersuchungen über Nierenfunktion. Uber die ausschendung, der Phosfate bei gesteigerter Harnfluss.*

COUVÉE. Zeitschrif für clinische Mediz. *Die ersachen des Todes nach doppel seitiger Nephrektomie.*

CAVALLERO. *Uroscopia clinica.*

POUSSON. Journal de chirurgie. *De l'anurie après la néfrectomie.*

ALESSANDRI prof. ROBERTO. *Sur la structure et la fonction du rein à la suite de l'occlusion de l'artère et de la veine émulgentes.*

Virchow Archiv. *Zur kenntniss der Nierenfunktion. Experimentelle unrsuchteungen über den Einfluss der Blutdruchsanderung,* von docent Dr. I. MUNCK, Dr. H. SENATOR in Berlin.

ALBARRAN. *Exploration des fonctions rénales.*

Virchow Archiv. *Ueber die Structurveränderung der Niere nach unterbindung ihrer Vene,* von Dr. A. BUCHWALD und Dr. M. LITTEN.

SCHILLING. *Prüsung der Nierenfunktion nach Nephrecthomie.*

FIORI. *Legatura dell'uretere e suoi esiti.*

DONATI. *Contributo sperimentale allo studio della anatomia fisio-patologica e trattamento dell' idronefrosi.*
OTTO LOEWI. Archiv für experimentelle Phathologie und Pharmacologie.
Archiv für klin. Chirurg (1905).
FIORI. *Nefrectomia e uretostenosi unilaterale.*
GALEOTTI. *Ueber die Arbeit welche die Nierenleisten...* Archiw für Phisiol., 1902.
LOIACONO. *Ueber die Nieren Arbeit.* Centrbl. für algm. Phathologie B, XVII.
DE BONIS e GIAMPALMO. *Sul lavoro osmotico del rene dopo la nefrectomia.* Lo Sperimentale, 1907, fasc. VI.

II.

ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. F. DURANTE

Dott. G. FICHERA.

Sui recenti contributi alla dottrina dei neoplasmi

(*Continuazione, vedi fasc.* 3).

II. — Esquilibrio oncogeno e chemoterapia istogena.

Col titolo sovra apposto, riassunto nella più breve locuzione, ho voluto esprimere il mio pensiero sulla etiologia e cura dei tumori; a chiarire il quale, io riporterò, presso che integralmente, una sintesi pubblicata a metà circa del decorso anno.

« Nell'intenso lavoro iniziato presso vari centri di studî sul cancro, è sembrato a molti patologi metodo utilissimo quello degli innesti, e sono ormai numerosi i contributi arrecati in base a tale mezzo d'indagine.

Ma l'esame isolato dell'evoluzione e del destino di singoli trapianti di tumori non poteva, oltre certi limiti, rischiarare gli oscuri problemi fondamentali.

Perciò nell'intraprendere le mie ricerche sull'etiologia e genesi dei blastomi, fin dal principio, istituii un raffronto sulla biologia generale degli elementi dotati di attive proprietà di sviluppo, muovendo dall'investigazione metodica, parallela degli innesti embrionali e degli innesti neoplastici.

A me è parso che, sin allora, 1907, le indagini fossero state condotte dissociatamente, e di conseguenza molte nozioni da esse derivanti rimanessero prive di legami. Mentre, ho creduto potesse tornar utile esaminare le condizioni di attecchimento, di sviluppo, di involuzione, dei tessuti prescelti, avendo a guida criterî comuni di prova e di giudizio.

Quindi, iniziai tale studio comparativo improntando gli esperimenti all'indirizzo ed ai metodi odierni, specie della dottrina immunitaria, ed in particolar modo alle leggi di correlazione.

A questi principî informatori della complessa analisi aggiunsi l'applicazione costante della valutazione microscopica, sino a quell'epoca spesso tralasciata, per dar posto al semplice rilievo del decorso.

Invero, mi attendevo che la cognizione morfologica completasse le constatazioni obiettive, grossolane, e nei casi di concorde reperto chiarisse il meccanismo intimo di fenomeni controversi.

Di fatti, l'associazione dell'esame minuto all'esperimento riuscì un proficuo sistema di lavoro, onde ottenni i primi risultati esposti a partire dal 1908.

La mia attenzione nelle esperienze, compiute prevalentemente su ratti, si è a lungo fermata ad investigare, sotto il duplice aspetto biologico e morfologico: il decorso degli innesti, l'attecchimento, lo sviluppo seguìto da involuzione spontanea di essi o da morte dell'animale portatore; l'influenza di temperature estreme, 44°-0°; il diverso comportamento e la differente struttura degli innesti omogenei e di quelli eterogenei; l'importanza della sede d'innesto per la sorte dei vari tessuti; l'influenza della gravidanza e la disparità di reperto a seconda che si pratichi o si tralasci la isterectomia; il destino dei vari costituenti nelle poltiglie miste embrionali e neoplastiche; le modificazioni indotte nella recettività dell'ospite dai procedimenti di immunizzazione, con innesti preventivi; gli effetti degli autolizzati fetali o neoplastici omogenei sugli innesti in via di accrescimento; le proprietà del siero di sangue degli animali sottoposti a varî trattamenti.

Da tutti questi ordini di fatti, e da altri ancora, emersero molteplici elementi, i quali, sempre meglio integrandosi, mi spinsero ad una più stretta comparazione, e condussero alla prova che molti fenomeni sono comuni così alla biologia dei tessuti embrionali o fetali come a quella dei tessuti neoplastici, che molte azioni generali o locali dell'organismo ospite si avverano in entrambi i casi, che complessi fattori esplicano il loro potere nelle due contingenze.

Dalla somma delle numerose e vicendevoli constatazioni ho tratto alcuni corollari, che meritano speciale menzione.

In effetti, con l'uso di tessuti certamente asettici ed in condizioni di rigorosa asepsi, si sono assodati fenomeni che si credeva potessero accadere solo per azione di germi patogeni.

Contemporaneamente è stata dimostrata la necessità di elementi cellulari integri per l'attecchimento di ogni innesto.

D'altra parte è stato facile mutare le attitudini di recettività dell'ospite allo innesto, adoperando tessuti normali, ed ancor più, è divenuto possibile influire sull'attecchimento già rigoglioso, mediante prodotti cellulari.

Questi reperti hanno infirmato l'opinione di coloro i quali ritengono la presenza di microrganismi indispensabile all'intelligenza di alcuni capitoli della biologia dei tumori, ed hanno battuto la dottrina della etiologia parassitaria.

Un'altra serie non meno ricca e valida di fatti ha sempre meglio scoperto le analogie di proprietà fra tessuti normali, specie dell'embrione o del feto, e tessuti neoplastici.

Basta ricordare l'affinità o addirittura l'identità di comportamento dei derivati dai vari foglietti germinativi nelle poltiglie, sia di embrione sia di tumore, di fronte alle alte o basse temperature; l'esito degli innesti, tanto embrionali quanto neoplastici, in rapporto alla concorrenza che nella propria nutrizione possono subire per la gravidanza dell'ospite; la refrattarietà conferita ad animali sensibili verso stipiti neoplastici virulentissimi così da tessuti normali che neoplastici; l'azione regressiva, citolitica, esercitata da autolizzati fetali, omogenei su innesti vuoi embrionali vuoi neoplastici.

Tali fenomeni, da me altrove esposti minutamente, estendono il dominio delle leggi di biologia cellulare, facendovi rientrare molti dei caratteri dei tumori, riducendo questi, che sembravano neoformazioni fuori dei comuni confini dei processi progressivi, entro i limiti della patologia cellulare.

Certo i neoplasmi rimangono sempre individualizzati da caratteri propri definiti, ma col sussidio delle recenti acquisizioni scientifiche, essi vanno considerati alla stregua di altre produzioni patologiche, e di altre aberrazioni dello sviluppo, indipendenti da fattori parassitari.

Malgrado le lacune, che man mano vengono esaminate, sono meglio comprese e si vanno colmando, lo studio comparato degli innesti embrionali e neoplastici, inteso e compiuto nel modo esposto, conduce in questo orientamento ed incoraggia a moltiplicare i tentativi e approfondire la ricerca, allo scopo di mettere in luce se e quali siano le condizioni per cui il grande complesso di strutture e di funzioni cellulari rappresentato dall'organismo umano, a somiglianza di quello animale in genere, possa modificare la propria disposizione ai tumori od influire sulla biologia loro.

A tale indagine, che costituisce la sintesi di altre preliminari insieme concatenate, sono pervenuto, iniziando nel 1909 una serie di prove sull'uomo, per la quale ho avuto a norma più che ciascuna, tutte insieme le risultanze sperimentali, convalidate da cognizioni statistiche e cliniche.

Accenno alle tre fonti di maggior stimolo, che sono, nel tempo stesso i tre più validi sostegni della prova intrapresa, e che credo, quindi, opportuno riportare.

1° La osservazione della estrema rarità con cui si riscontrano tumori maligni spontanei nei ratti giovani.

Ciò che ricorda l'assenza o l'eccezionalità di neoplasmi semplici o istioidi propriamente detti nei neonati o in soggetti della giovane età, e lascia credere che nelle prime epoche della vita non si integrino i fattori intrinseci indispensabili alla genesi dei tumori maligni.

2° La constatazione della frequente e notevole resistenza che i ratti recettivi ai blastomi acquistano per innesti precedenti di tessuti embrionali o neoplastici.

Fenomeno che fa pensare a sostanze contenute o provenienti dai tessuti innestati, le quali, mettendosi lentamente in libertà nell'ospite, rendono questo disadatto alla successiva prova con tumori virulenti.

3° La dimostrazione che tessuti blastomatosi o fetali omogenei autolizzati, per iniezioni sottocutanee od in sito, determinano la involuzione di innesti rigo-

gliosi di stipiti neoplastici, che ordinariamente dànno il 100 su 100 di attecchimento e di morte.

Fatto che accredita l'esistenza di sostanze derivanti dai tessuti prescelti durante il processo di autolisi, le quali introdotte nell'organismo per iniezione, vi agiscono rispetto ai tumori allo stesso modo di quelle in esso liberatesi per innesti preventivi, di poltiglia embrionale o neoplastica.

Di questi tre dati il secondo, già noto da qualche anno, ha ricevuto la sanzione di molti Autori, ond'è ormai riconosciuto che animali adatti agli innesti di ceppi letali di tumori si possono rendere refrattarî con innesti preliminari di tessuti normali adulti o embrionali, e di stipiti di tumori non molto virulenti.

Avendo eseguito ricerche sperimentali comparative di solito ho preferito per le prove cliniche i tessuti embrionali o fetali, perchè mi han procurato la più alta percentuale di refrattarietà acquisita, perchè adoperando tessuti omogenei, i quali non devono esser sottoposti a procedimenti chimici o meccanici violenti, eliminano ogni pericolo di innesto neoplastico, e rendono più difficili le reazioni neutralizzanti.

Data la comunanza di proprietà anche nei poteri detti immunizzanti, fra tessuti embrionali e neoplastici, si tratta di considerazioni che fanno accordare la preferenza ai primi: anche i secondi, sui ratti e sull'uomo, io stesso da tempo ho adoperati, specie nelle particolari condizioni che accennerò appresso.

Ma, se l'innesto di tessuti si era mostrato efficace nell'uso preventivo, non era senz'altro applicabile all'uomo.

Invero, non si può ancora ammettere una profilassi attiva contro i tumori maligni, perchè è tutt'altro che risolta la questione della ereditarietà, la quale anzi, insieme con quella del contagio, viene ogni giorno più combattuta; nè si è in grado di stabilire con sicurezza i così detti stadî precancerosi, in cui finoggi non si vedono che gli stadi iniziali di tumori veri e propri.

In ogni caso per il tentativo sull'uomo occorreva trovare un mezzo che equivalesse o sostituisse l'uso della poltiglia di tessuti sia embrionali sia neoplastici; non potendosi pensare alla tecnica delle cavità operate nel sottocutaneo degli animali per deporvi tumori o embrioni in frammenti.

Gli autolizzati dei tessuti medesimi nei ratti dimostrarono di risolvere i principali ostacoli superando le difficoltà tecniche di impiego, evitando ogni pericolo di attecchimento, e concedendo un vantaggio di tempo sugli innesti, poichè il processo di liberazione dei principî attivi è già compiuto *in vitro*.

Avendo dunque riscontrato nei prodotti di autolisi di tessuti omogenei il mezzo più acconcio, intrapresi le prove nell'uomo, su tumori maligni inoperabili. In via preliminare ho già esposti altrove i primi risultati, i quali riguardano notevoli modificazioni cliniche ed anatomiche, assai chiare in alcuni casi.

Obbiettivamente si può avere un rallentamento, una sosta, un' involuzione e sino la scomparsa della intumescenza neoplastica.

Anatomicamente si avverano trasformazioni che talvolta raggiungono espressione altissima, per grado e latitudine, lasciando ammettere, almeno per le regioni venute in esame, la guarigione.

Ho già rilevato in questi termini i risultati dell'esame microscopico: il trattamento in sito, per iniezioni parenchimatose, provoca la comparsa di zone emorragiche, necrobiotiche o necrotiche assai più numerose ed estese di quelle che determina il trattamento a distanza, per iniezioni generali; nel quale è carattere precipuo la citolisi, con sostituzione connettiva moderata.

Tolta questa differenza sono reperti costanti e successivi: la citolisi diffusa delle cellule neoplastiche, gradatamente accentuantesi fino alla perdita della entità morfologica e al disgregamento deicostituenti; l'infiltrazione prevalentemente parvi cellulare intensa, più marcata intorno ai vasi di vario ordine; la penetrazione di numerosi elementi micro e macrofagi e di plasma-cellule; l'attiva proliferazione connettivale e vascolare invadente in breve tutti i campi, di cui alcuni con cellule giganti; la sostituzione delle masse con tessuti connettivi adulti, fibrillari, sclerotici; la cessazione, infine, di tutti i fenomeni reattivi e produttivi d'infiltrazione e moltiplicazione.

In taluni casi vi è stimolazione vascolare intensa a tipo linfagogo; onde si ha turgore dei tessuti neoplastici ed aumento cospicuo di volume, con cambiamento della consistenza sino a raggiungere una netta fluttuazione. L'aspirazione fornisce in tale contingenza un liquido giallo-citrino limpido, o contenente in sospensione dei brandelli biancastri, dai caratteri di trasudato. Eliminata la imbibizione o la raccolta, la sostituzione del tessuto già colpito da degenerazione vacuolare e da citolisi avviene con le modalità solite.

Queste nel loro insieme, per la esperienza che ne ho acquistato, formano un quadro perfettamente paragonabile a quello da me descritto per i sarcomi maligni dei ratti trattati con autolizzati di tessuti omogenei; di conseguenza raffrontabile a quello dei sarcomi e degli epiteliomi portati su ratti preventivamente preparati con innesti embrionali o fetali; quindi ravvicinabile a quello che offrono i tumori avirulenti ad involuzione spontanea e gli innesti embrionali del secondo periodo del loro ciclo, ossia, nella fase di regressione e scomparsa.

Si tratta, dunque, di fenomeni fisio-patologici esplicantisi secondo leggi generali ed evolventi con maggiore intensità ed estensione a seconda della misura e del concorso di complessi fattori.

Ora, ove si pensi che gli stessi caratteri istologici presentano per zone più o meno considerevoli molti tumori, e si consideri il significato di territori di guarigione spontanea che ad esse ha attribuito la scuola anatomo-patologica di Berlino, vien subito il quesito se proprio negli autolizzati embrionali o neoplastici non si debba vedere il sussidio più affine agli insufficienti naturali mezzi di difesa, e non si possa elevare ed estendere la sostituzione a tal segno da ottenere delle guarigioni stabili.

Certo difficoltà di differente grado e natura si offrono ancora allo studio.

Ad esempio, poichè molti dati inducono ad accettare un'azione diretta, e non una mediata, ne segue un rapporto tra volume del tumore e dose di autolizzato. Donde la necessità di proporzionare questi due termini; ciò che si può ottenere, da una parte con la demolizione dei neoplasmi di grandi dimensioni, per agire sui residui non asportabili o non visibili e sulle metastasi, dall'altra tentando di aumentare la dose di iniezione

I mezzi atti a ridurre la differenza di rapporto fra massa neoplastica e principî attivi, richiedono ogni considerazione per accorciare i termini della cura. Ciò è importante perchè una reazione, pur lenta, dell'organismo alle sostanze immesse potrebbe portare alla neutralizzazione degli elementi attivi dell'autolizzato, ed all'arresto dei processi di citolisi specifica e di conseguente sostituzione, già iniziati.

Anche sotto questo riguardo meritano la preferenza gli autolizzati fetali omogenei, conoscendosi che la reazione dell'organismo con produzioni di anticorpi, in genere, è tanto più pronta ed energica quanto meno affini sono le sostanze che vi pervengono.

A questa eventuale sfavorevole condizione deve provvedersi cercando di abbreviare, intensificare il trattamento; ed a ciò rispondono i mezzi sopraccennati. Ma a porvi riparo, in altro modo, entro certi limiti, ho creduto utile impiegare per lo stesso soggetto, autolizzati fetali, omogenei, diversi e intercalare di tempo in tempo periodi di sospensione, ed in alcuni casi serie di iniezioni di autolizzati neoplastici. Ciò per fermare in tempo o vincere soste nell'involuzione per supposte reazioni organiche, le quali, com'è assicurato in fisio-patologia, sono strettamente e delicatamente in rapporto con la intima natura delle sostanze ciascuna volta adoperate.

Un tentativo a base scientifica più chiara e sicura si potrebbe istituire avendo a scopo la preparazione di un siero neutralizzante, a sua volta, le anti-sostanze; provvedimento che non è ancora facile o possibile. Poichè, se ho mostrato di non trascurare l'ostacolo in esame, questo è fondato piuttosto su considerazioni dottrinarie generali che su dati di fatto: in vero non si ha la dimostrazione attendibile di anticorpi negli individui affetti da tumori e nemmeno negli animali largamente sperimentati.

Questa obiezione di una possibile refrattarietà, acquisita alla cura, va tenuta presente, essendo necessario che l'organismo non neutralizzi i principî attivi, prima che sia distrutto ogni avanzo, sin l'ultimo gruppo, di cellule neoplastiche per esser sicuri di una vera guarigione stabile, almeno di quel che di blastoma esisteva all'epoca delle iniezioni. Poichè, a mio avviso, non è da attendere un'immunizzazione antineoplastica per azione degli autolizzati; e, quindi, non sono ammissibili cambiamenti nelle attitudini o nelle condizioni potenziali allo sviluppo dei tumori ».

Per coordinare, adesso, i contributi recentemente apparsi, intorno alle vedute ed ai fatti dianzi riportati, mi riferirò alle considerazioni ed agli esperimenti più notevoli da me esposti in altra epoca.

In questa guisa, per ultimo, sarà possibile constatare il cammino percorso dalle idee direttive e stabilire lo stato attuale degli studî.

Nella relazione alla Società italiana di chirurgia, 1909, sul tema « Etiologia del cancro » così chiudevo il mio lavoro:

« Vi sono dunque prove bastevoli per l'istogenesi dei tumori da elementi embrionali della vita intra ed extrauterina. Essi, come si è veduto anche per gli innesti, richiedono il concorso di sostanze metaboliche affini per mantenere la *nutrizione* e la *vita;* ma devono trovarsi inoltre in contatto di particolari agenti perchè le cellule assumano inizialmente le proprietà caratteristiche.

La dimostrazione diretta e molteplice di tali stimoli patologici, potrà essere fornita dal persistere delle ricerche nel nuovo indirizzo.

Però, già si accumulano numerosi fatti capaci di indicare come disturbi di correlazione biochimica, come sostanze formative anormali, nella qualità o nella proporzione, in presenza di elementi embrionali siano atti a determinare la insorgenza di un tumore.

Ciò conferma per gli sviluppi patologici la necessità di varî fattori tra cui sono più importanti le modificate correlazioni organiche, chimiche e la presenza di elementi (poco differenziati) sensibili alle perturbate condizioni ».

Il fondamento di tali affermazioni riponevo negli esperimenti da me compiuti e comunicati dal 1907 al 1909, specie quelli sugli innesti embrionali e neoplastici o misti, in gravidanza, eterogenei, multipli o ripetuti, sulla refrattarietà istogena.

Per assodare se le facoltà caratteristiche dei tumori dipendessero da fattori estrinseci, acquisiti dalle cellule neoplastiche e trasmissibili, specie ad altri elementi dotati di notevole potere proliferativo, innestai in numerosi ratti la mescolanza di poltiglia di embrione e di tumore omogenei, scegliendo il sarcoma più virulento.

Pei risultati ottenuti venni alla conclusione che lo speciale stimolo determinante il potere di progressivo, indefinito accrescimento dei tumori non è trasmissibile ad altri tessuti, anche se questi sono forniti di rimarchevoli proprietà di assimilazione e di sviluppo.

In epoche ulteriori istituirono esperimenti simili e vennero a constatazioni identiche Askanazy, Rous, Volpino.

Askanazy, invero, eseguì nei ratti l'innesto di poltiglia embrionale omogenea e di poltiglia di cancro umano della mammella. Su quattro animali, in due l'attecchimento mancò, negli altri due fu molto limitato ed a carico degli elementi embrionali.

Rous, nei topi, rilevò che i gruppi cellulari degli innesti misti omogenei, anche quando capitano in immediata vicinanza o in apparente continuità tra tessuti dello stesso tipo istologico, mantengono ciascuno i propri caratteri, ossia non accade che tessuti embrionali assumano la evoluzione, la trapiantabilità, la metastasia proprie di quelli neoplastici.

Egli aggiunse l'osservazione che, nei casi in cui gli elementi embrionali attecchiti dopo breve periodo regredivano, si avverava l'involuzione di parte più o meno estesa del tessuto neoplastico già sviluppatosi.

Molto recentemente Volpino, sperimentando sui topi, ha studiato il comportamento dell'innesto di tessuti embrionali omogenei messi a contatto, per 4 a 10 ore, con estratto acquoso filtrato di adenocarcinoma del topo. Negli otto saggi non fu dato notare un decorso diverso dal solito, proprio agli innesti fetali semplici.

Perciò, commenta Volpino, questa esperienza può essere portata come un nuovo argomento, sia contro la teoria etiologica parassitaria del cancro, come pure contro quella che vorrebbe far dipendere lo sviluppo dei tumori da un principio enzimatico trasmissibile alle cellule e capace di modificarne le proprietà biologiche.

L'A. considera l'esperimento come non mai pubblicato antecedentemente : non posso accogliere tale asserzione poichè non credo l'aver preparato l'estratto acquoso di cancro, nè l'averlo filtrato e messo a contatto con tessuti embrionali, avanti

l'innesto, costituisca una essenziale differenza dall'innesto delle due poltiglie fresche mescolate e allestite nel mortaio. Anzi la filtrazione avrebbe potuto eliminare, in tutto o in parte, il principio attivo di cui si voleva scoprire la trasmissione, e rendere così meno evidente e definitivo il risultato.

Ad ogni modo i reperti dei tre Autori citati, come già i miei, convergono nel deporre contro la etiologia parassitaria dei neoplasmi.

Riguardo gli innesti in gravidanza, scrivevo: « Con sicurezza posso affermare che, nelle femmine di ratto gravide isterectomizzate, le neoformazioni sviluppano molto più rapidamente, raggiungono volume considerevole, sino a 60 volte il primitivo, e resistono più lungamente, oltrepassando di alcuni mesi il decorso ordinario.

Diverso è il risultato per gli innesti in gravidanza senza rimozione degli embrioni. Allora lo sviluppo dei tessuti può essere normale, sebbene non di frequente, spesso è inferiore all'ordinario, sino a mancare addirittura in taluni casi, propriamente in quelli in cui l'ospite contiene nell'utero e porta a termine numerosi feti.

Anche per i tumori provai su femmine gravide con o senza isterectomia; ed ebbi la conferma di quanto avevo già osservato per gli innesti di tessuti embrionali.

Difatti, non asportando l'utero, coi prodotti del concepimento, l'innesto fallì molte volte, o fu temporaneo e stentato, spesso, anche per gli stipiti capaci di attecchire presso che costantemente.

L'asportazione dell'utero gravido, invece, elevò la percentuale di esiti positivi per i ceppi deboli, rese più attivo lo sviluppo e più cospicuo il volume in tutti; protrasse il periodo di incremento in quelli ad involuzione spontanea.

Nella letteratura vi sono opinioni disparate, circa la influenza della gravidanza sullo sviluppo dei tumori negli animali.

Gli esperimenti da me istituiti spiegano i diversi giudizi e dimostrano come il contrasto sia solo apparente. Poichè per rilevare in tutta la portata l'agevolazione in gravidanza offerta agli innesti di tessuti proliferanti, embrionali e neoplastici, conviene allontanare l'utero coi prodotti. Lasciando le femmine integre l'esito può essere modificato dalla presenza dei feti, e tanto più notevolmente quanto maggiore è il numero e più attivo lo sviluppo di essi.

Ciò che fa ammettere una concorrenza alla sottrazione di sostanze utili tra i tessuti di neoformazione fetale intrauterina e quelli d'innesto; non che ad una differenza di reperti a seconda della quantità di sostanze giovevoli impegnate, con l'attività propria, facilitata dai larghi scambi placentari, dai feti in via di accrescimento, e la quantità di materiali nutritivi, utili che rimangono in circolo per altri tessuti in moltiplicazione.

A conferma di ciò sta anche il reperto istologico il quale, nei casi di mancato attecchimento in gravidanza senza isterectomia, mostra la rapida necrosi degli elementi come da inanizione, e non da cause di lenta involuzione ».

I rapporti fra stato gravidico e innesto hanno formato obietto di esperimento per altri Autori, dai quali è venuta la conferma a quanto ho sopra riferito. La osservazione dei fatti è riuscita tanto più concorde in quanto taluno ha ripetuto lo studio comparativo, da me prima istituito, su femmine integre e su femmine isterectomizzate.

Nella seduta della R. Accademia medica di Roma, 25 aprile 1908, dopo la mia comunicazione sull'argomento, Alessandri, pur esprimendo delle riserve, aggiungeva: « Anch'io ho constatato in genere un attecchimento più facile ed un'evoluzione più rapida in animali gravidi, ma non constantemente, e se anche ciò possa spiegarsi coll'ipotesi emessa da Fichera (mancata isterectomia e difetto di nutrizione) non è men vero, che è bene tener conto che queste variazioni possono essere in rapporto con molti fattori, indipendenti dallo stato o meno di gravidanza e che spesso ci sfuggono del tutto ».

Askanazy sostiene senza restrizioni il vantaggio che l'innesto embrionale ha in gravidanza e più ancora nel puerperio, che può essere considerato come il naturale allontanamento dei feti mentre ancora persiste nell'ospite l'insieme di condizioni vataggiose all'attecchimento.

Egli così conclude: « So kann die Bedeutung des Status gravidicus und puerperalis für das üppige Gedeihen der Teratoide nicht geleugnet werden ».

Rous ha esaminato l'influenza della gravidanza con o senza isterectomia, trovando notevoli differenze in rapporto alla esistenza o meno di uno o più embrioni evolventi contemporaneamente all'innesto.

Nei casi in cui parecchi feti erano mantenuti, poi partoriti, l'innesto poteva fallire come su un animale eterogeneo; previa asportazione dell'utero gravido, l'attecchimento era sempre eccezionalmente rigoglioso.

« It proved feasible to snare off from the forked uterus of the mouse one or more embryos, without damage to the others, which go on the term. The implanted material fails to grow in these mothers that still carry young. The constrast to what occurs in the completely hysterectomized mother, or in a favorable alien host, or, for that matter in an unfavorable alien host is very striking ».

In base allo studio istologico Rous istituisce un paragone che già un anno avanti mi era sembrato conveniente esporre. Difatti io avevo scritto che tanto per innesti in gravidanza senza isterectomia quanto per innesti eterogenei si notava una necrosi rapida dei tessuti come da inanizione per inadattabilità o assenza di rapporti nutritivi. Mentre nei casi in cui l'involuzione succede all'attecchimento si ha, dopo un periodo più o meno lungo, la regressione per citolisi degli elementi innestati e la sostituzione per attività fibro e angioblastica dell'ospite, in seguito a fenomeni grado a grado svolgentisi.

A me è sembrato, fin da principio, degna di rilievo questa distinzione tra refrattarietà per deficienza o disarmonia di sostanze nutritive (gravidanza senza isterectomia, ospite eterogeneo), o refrattarietà da modificazioni lentamente instaurate nell'ambiente organico (innesti preventivi di tessuti normali o neoplastici).

Nel primo caso si tratta di una vera atrepsia, ma con ciò deve solo intendersi un difetto dei principî nutritivi indispensabili all'attecchimento ed alla vita dei tessuti; ossia una condizione secondaria nella biologia dei tessuti in proliferazione e differente dai fattori primitivi di insorgenza dei neoplasmi.

Il tessuto blastomatoso già costituito non può vivere in un ospite parzialmente o completamente privo delle comuni sostanze anaboliche cellulari. Con ciò, ammettendo in tale significato l'atrepsia, non intendo condividere l'opinione che ad essa

attribuisce la rarità delle metastasi nei tumori a rapido decorso, o la negatività di un secondo innesto mentre ne esiste un primo.

In questi casi mi pare non si possa ritenere, che non si trovino nell'ospite sostanze nutritive libere utilizzabili dalle metastasi, siano queste spontanee o per secondo innesto, che è una metastasi provocata.

Basta infatti pensare che attecchiscono più innesti contemporanei e diventano tutti voluminosi, che il tumore primitivo od il preesistente raggiungono spesso un volume parecchie volte superiore a quello rappresentato dalla somma delle masse di primo innesto più le cellule che dovrebbero assicurare le metastasi secondarie, all'epoca in cui si avvera l'embolo neoplastico o si pratica un secondo innesto.

Quindi questi dovrebbero svilupparе, così come gli innesti in gravidanza allorchè i feti sono in piccolo numero, invece mancano per altre ragioni, le quali rientrano nel meccanismo d'involuzione spontanea e lenta ovvero rapida e preparata da preventivo trattamento istogeno.

Per studiare estesamente i processi di refrattarietà acquisita io cominciai dal rendere i ratti immuni all'innesto embrionale, mediante innesti seriati successivi.

Esposti i miei risultati, poco appresso, Bilancioni comunicava quelli da lui conseguiti sperimentando con tessuti normali: ghiandole salivari. Mediante innesti seriati anch'egli aveva constatato che le varie fasi dell'intero decorso nei trapianti successivi si svolgono in un periodo di tempo più breve, poichè negli animali preparati l'ambiente interno riesce a liberarsi più rapidamente del tessuto ospite.

Recentemente Rous ha determinato nei topi la resistenza all'innesto embrionale per azione precedente degli stessi tessuti — ed ha ottenuto uguali risultati —; solo muove a me l'obbiezione che, avendo eseguito sino a 5 innesti, gli animali sono invecchiati nel corso di 2 anni. Ma l'appunto è fondato su un errore di calcolo, come ha in seguito pienamente riconosciuto lo stesso Rous, poichè è facile, da un evidente computo, rilevare che tutti gli innesti richiedevano circa dieci a undici mesi e non due anni.

Inoltre nelle ricerche da me espletate indagai la durata e l'estensione dell'immunità conferita. Anzi in base all'epoca di inizio e di scomparsa della refrattarietà spiegai alcuni dispareri esistenti nella bibliografia. Invero, in base alle esperienze compiute, conclusi che per studiare la immunità mediante innesti ripetuti, oltre che alla virulenza ed alla dose, occorreva por mente al tempo, all'intervallo fra i vari innesti. Poichè in ogni caso la resistenza acquisita dagli animali contro i tumori rappresenta un fenomeno transitorio: quindi gli esperimenti dànno diverso effetto a seconda che si operi durante quello stadio ovvero avanti o dopo di esso.

Solo quando il primo innesto attecchito da qualche tempo già presenta fenomeni di istolisi, ovvero quando la sua scomparsa è recente, un secondo innesto fallisce. Questo invece sviluppa se il primo è da poco attecchito o da molto scomparso.

Circa l'estensione della refrattarietà io rilevai che l'immunità si stabilisce tra tessuti embrionali e tessuti neoplastici, tra stipiti del medesimo tipo a diversa virulenza, ed anche fra tumori di morfologia differente.

Fra le nuove pubblicazioni sulla refrattarietà da innesti pregressi vanno citate quelle di Kraus, Ranzi, H. Ehrlich, Rous, Moreschi, Wooglom.

Questo complesso di fatti biologici, ripeto, converge nello studio istologico, mediante il quale fece notare come da una parte regressione lenta, spontanea degli innesti di tessuti embrionali o neoplastici, dall'altra involuzione celere e precoce per innesto su animali divenuti resistenti o in particolar modo trattati avessero caratteri morfologici comuni.

Si tratta in ogni caso di fenomeni citolitici diffusi, specifici, cui segue e si accompagna la sostituzione connettiva e vascolare. Fenomeni che nei tessuti dotati di scarsa attività proliferativa, sebbene tardi, intervengono spontaneamente; che sono invece scarsi o insufficienti rispetto a tessuti più energici nello sviluppo, ma possono essere intensificati a mezzo di innesti precedenti o, come dirò in seguito, dalle iniezioni di prodotti di autolisi istogena.

Sin dalle prime comunicazioni alla R. Accademia medica di Roma ed alla Società Italiana di Chirurgia, 1908-1909, a spiegare il mancato attecchimento o la involuzione di tumori virulenti in base ai risultati ottenuti, io concludevo: « Esclusa o quanto meno non dimostrata la produzione di antisostanze specifiche rimane confermata l'azione di particolari costituenti cellulari spontaneamente messi in libertà nell'ospite dall'innesto detto immunizzante od in questo artificialmente introdotti dopo preparazione ». Tale affermazione, più tardi ripetuta da Wooglom e da Ross, in gran parte poggiava sui reperti forniti dal trattamento con autolisi di tessuti innestati in ratti portatori di tumori virulenti.

Reperti in forza dei quali sostenevo che il perturbamento oncogeno, fondamento essenziale della insorgenza dei tumori, fosse corretto, almeno temporaneamente e nelle sue manifestazioni, dall'uso di sostanze istogene: ossia di componenti cellulari, prodotti di secrezione e istolisi, il cui difetto o la cui alterazione nell'organismo rappresenta il momento causale, efficiente della proliferazione neoplastica.

Oggi tal modo di intendere la genesi dei neoplasmi è avvalorato da molti accurati controlli e da numerose nuove acquisizioni.

Difatti, da una parte sino agli ultimi giorni continua la dimostrazione della mancanza di anticorpi verso le cellule neoplastiche, con la prova che le reazioni a più riprese indicate come specifiche non sono tali, ma comuni ai tessuti in genere ed alla loro biochimica, ovvero dipendenti da fortuite complicazioni: Kraus, Ranzi, H. Ehrlich, De Marchis, Agazzi, Piccinini, De Gaetano, Bertone, Castiglioni, Engel, Werner, Weinberg, Micheli, Mioni, Pultauf, Gussio e Pomponi.

Dall'altra sono in progressivo incremento le cognizioni sull'esquibrio oncogeno e sulla chemoistoterapia.

III.

ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA
diretto dal prof. D. BIONDI

Su talune cisti congenite del collo di origine branchiale e parabranchiale

Studio patogenetico e clinico

per il dott. prof. ORESTE CIGNOZZI, assistente e docente
in patologia speciale chirurgica.

(Continuazione; vedi fasc. 1 e 2).

La sintomatologia della cisti mucoide branchiale è data dal decorso, dalla ubicazione della tumefazione, della sua forma e volume, dalla consistenza elastico-fluttuante, e dalla mancanza di fenomeni flogistici.

Queste produzioni hanno una lenta evoluzione, si estrinsecano durante il periodo di alcuni anni, dopo la pubertà, senza arrecare alcun disturbo nè dolore locale, possono andare incontro a variazioni di volume, nel senso che possono regredire alquanto e poi ripigliare un maggiore sviluppo. Un carattere importante è quello della sede; esse sono ubicate sulla regione latero-cervicale, proprio su quella dello sterno-cleido-mastoideo, retromuscolari, a livello dell'osso joide col quale possono pigliare dei rapporti ed anche coll'intero tubo laringeo.

In tal modo noi possiamo constatare una certa spostabilità coi movimenti di deglutizione. La forma rotondeggiante ed il volume di un'avellana in media caratterizzano anche le mucoidi branchiali. Ma il segno fisico di una grande importanza è dato dalla consistenza nettamente fluttuante della tumefazione, la cui sensazione si distingue da quella delle dermoide, poichè in queste ultime oltrechè fluttuante è anche pastosa elastica. Ma siccome in questi casi si ha da fare con tumefazioni alquanto profonde intramuscolari, così la fluttuazione può essere modificata alquanto dalla tensione dei fasci muscolari soprapposti. Negli ascessi del collo non acuti di origine ghiandolare, può esistere la stessa sensazione di fluttuazione, ma in questi casi le zone fluttuanti sono contornate da tessuto sclerotico, per cui si può apprezzare una parte di ghiandola già fusa, mentre l'altra all'intorno è ancora

fibrosa, elastica e non fluttuante. Altresì le condizioni in cui si presenta la cute nelle cisti mucoidi non complicate è ben differente da quella degli ascessi ghiandolari, specie i tubercolari. Qui le aderenze non mancano mai, e si ha quasi sempre un'alterazione di colorito, di consistenza e di spostabilità della cute, mentre nelle cisti è completamente normale. Anche le condizioni di tutta la catena linfatica della parte malata varieranno a seconda che si ha da fare con una cisti o con un ascesso della ghiandola: nel primo caso vedremo che tutto il sistema è indenne.

Nello stesso tempo nei casi di cisti mucoide branchiale non osserveremo mai dolorabilità alcuna e tanto meno elevazioni termiche. Ma allorchè nella cisti sopravvengono fenomeni infiammatori come quelli registrati nella mia seconda osservazione, la sintomatologia necessariamente varierà a seconda del grado e dell'estensione del processo. Allora la cisti in poche settimane presenterà un rapido sviluppo, accompagnato da dolori locali e da elevazione di temperatura, ed un certo deperimento delle condizioni generali. Localmente però i fenomeni obbiettivi si modificheranno poco, la pelle resterà sempre normale, a causa della resistenza offerta dalle pareti cistiche, le quali offrono una salda barriera all'invasione purulenta. Solo si dotrà constatare un ingorgo a carico del sistema linfatico corrispondente per cui possono osservarsi delle adenopatie secondarie. Certo che la diagnosi di una cisti mucoide branchiale quando si sviluppa in modo regolare e senza complicazioni può essere enunziata in via di esclusione, ma allorchè sopravvengono le suppurazioni intracistiche essa offre delle serie difficoltà ed un errore diagnostico talora non è inevitabile, come è accaduto appunto a me di fronte alla seconda osservazione sopra riferita, tanto più quando gli ammalati non si accorgono del lungo decorso dell'affezione; e riannodano l'evoluzione e l'insorgere della lesione a fenomeni flogistici recenti che hanno determinato la suppurazione, per la quale si ha una sintomatologia molto acuta e spiccata.

c) Cisti branchiali miste.

Le cisti branchiali miste sono quelle produzioni, molto più rare delle precedenti, le quali presentano dei caratteri comuni alle dermoidi ed alle mucoidi. Esse si originano al pari delle altre già ricordate dal secondo arco branchiale e la loro genesi è legata al tratto intermedio o meglio alla zona di passaggio fra ectoderma ed endoderma, per cui anatomo-patologicamente e clinicamente sono una sottovarietà delle precedenti e possono avvicinarsi o alle dermoidi o alle mucoidi a seconda della struttura delle loro pareti. La forma ed il volume delle cisti branchiali miste è presso a poco lo stesso delle dermoidi, alle quali somigliano molto più che alle mucoidi; anche riguardo

alla sede non vi è differenza; esse sono cervicolaterali e pigliano gli stessi rapporti delle precedenti. Il contenuto di queste cisti si avvicina molto a quello delle dermoidi, colla sola differenza, che non presenta dei peli, produzioni queste quasi specifiche delle dermoidi; esso è semoloso, bianco gialliccio, untuoso al tatto, secreto questo delle ghiandole sebacee rudimentali contenute nelle pareti della cisti; può però il liquido presentare carattere mucoide quando esistono nella tunica epiteliale acini ghiandolari mucosi.

In genere il rivestimento epiteliale della parete interna è rappresentato da elementi pavimentosi pluristratificati, i quali verso la regione basale assumono carattere malpighiano, però non esistono follicoli piliferi, nè ghiandole sudorifere, nè sebacee regolarmente conformate. Il caso più frequente a notarsi è quello di talune produzioni epiteliali infossate nel connettivo basale, le quali possono venire interpretate come delle ghiandole sebacee rudimentali, in altri esemplari si possono riscontrare invece vestigia di ghiandole mucose. Così vediamo che il contenuto cistico varierà nei suoi caratteri fisici a seconda del predominio di ghiandole sebacee rudimentali o di ghiandole mucose; nel primo caso si avrà l'aspetto del contenuto delle dermoidi; nel secondo caso invece delle mucoidi.

Queste cisti branchiali miste oltre a questi incerti caratteri anatomici e patogenetici, non hanno una propria fisionomia clinica e perciò presenteranno i segni simili alle dermoidi e alle mucoidi a seconda della loro struttura più vicina alle une anzichè alle altre. Rispetto alle complicazioni infiammatorie esse sono più predisposte delle dermoidi, ma meno delle mucoidi.

Taluni autori non ammettono questa varietà di cisti branchiali miste ed alcuni le annoverano fra le dermoidi, chiamandole anche epidermoidi; però è da notare, che, sebbene esse si avvicinano spesso alle cisti branchiali di origine ectodermica, pure in taluni casi si presentano con caratteri molto simili alle mucoidi. Tenuto conto adunque della loro rarità, ma ancor più della varietà dei caratteri anatomici, credo più opportuno di classificarle accanto alle dermoidi ed alle mucoidi, chiamandole appunto cisti branchiali miste, con che si designa la loro comune origine branchiale e nello stesso tempo possono interpetrarsi, come forme di passaggio fra le produzioni branchiali endodermiche e le ectodermiche; attribuendo la loro genesi allo strato epiteliale di passaggio dell'arco branchiale fra il foglietto esterno e l'interno; per cui a seconda del predominio che avrà l'uno o l'altro si otterrà una cisti con caratteri incerti, che partecipano a quelli di una varietà o dell'altra, però sempre con tipo ibrido.

2°. — Cisti parabranchiali.

Chiameremo cisti di origine parabranchiale quelle produzioni, che stanno in connessione col dotto tireofaringeo e con quello paratiroideo.

Le prime hanno dei rapporti molto intimi con lo sviluppo delle tiroidi laterali e potrebbero anche classificarsi accanto alle cisti tireoglosse, le quali si originano dal tratto tireo-linguale, come ho esposto nel mio lavoro in proposito. Mentre le cisti originate da resti del dotto tireofaringeo o da tiroidi accessorie sono laterali, le tireoglosse invece sono esclusivamente mediane e formano per molti caratteri speciali un gruppo a sè fra le produzioni cistiche congenite del collo.

Dai dati embriologici sopra riferiti risulta che le cisti tireoglosse si originano a spese dell'abbozzo mediano della tiroide; mentre quelle parabranchiali, che ripetono la loro genesi dal dotto tireofaringeo e quindi dalle tiroidi laterali, e quelle che sono in rapporto col dotto paratiroideo sono da mettersi in relazione con lo sviluppo del terzo; ma più del quarto arco branchiale e più precisamente con le appendici tiroidee e paratiroidee, per cui può essere giustificato l'appellativo di cisti parabranchiali.

In questo gruppo, come ho già accennato, rientrano due varietà di cisti, l'una di origine tiroidea in connessione con le tiroidi accessorie od aberranti e col dotto tireofaringeo; e l'altra paratiroidea, che ha rapporti col dotto paratiroideo.

È da mettere in rilevo il fatto che tanto le une che le altre sono delle forme molto più rare ad osservarsi delle precedenti e diremo a questo proposito che fra le varie affezioni cistiche congenite del collo quelle, che presentano una maggiore frequenza sono le tireoglosse, cioè circa il 55%; vengono in seguito le cisti branchiali con una percentuale del 40 al 43%; ed in ultimo le parabranchiali rappresentate circa dal 3 al 5 %.

a) Cisti parabranchiali da tiroidi aberranti o del dutto tireofaringeo.

Vanno sotto il nome di tiroidi accessorie, o propriamente di ghiandole tiroidee aberranti, alcuni noduli ghiandolari situati in prossimità maggiore o minore del corpo tiroide, che non si riscontrano in maniera costante e che possono notevolmente variare tanto pel numero, che per la sede.

La vera origine delle diverse tiroidi aberranti ed il loro significato morfologico poterono solamente di recente essere stabiliti mercè le progredite cognizioni embriologiche, con le quali ci restano ben chiariti molti punti

dello sviluppo delle varie parti della tiroide definitiva, la quale, come abbiamo detto, si forma a carico di tre abbozzi primitivi, uno mediano e due laterali.

L'impari o mediano deriva dalla parete ventrale della faringe a livello del secondo arco branchiale, gli altri due pari o laterali sono formati a spese dell' epitelio della quarta tasca endodermica branchiale. A proposito delle cisti tireoglosse ho illustrati i vari stadî di sviluppo dell'abbozzo impari o mediano della tiroide, per quel che riguarda le laterali dirò che poco dopo la loro comparsa a carico del quarto arco branchiale ciascuno dei due abbozzi laterali, che sono rappresentati da due diverticoli, si trasforma in una vescicola rotondeggiante, la quale per qualche tempo resta in comunicazione con la quarta tasca branchiale e col faringe, se si ammette, come alcuni vogliono, che questi abbozzi provengono dal punto, nel quale la quarta tasca branchiale endodermica comunica con la faringe, come ammette anche l'His. Ciascuna delle due vescicole laterali va frattanto allungandosi ed in uno stadio successivo questa comunicazione, che era mantenuta dal cosidetto canale tireofaringeo, finisce per scomparire. Le due vescicole a questo punto si sono trasformate in due corpicciattoli solidi, ogni connessione con la faringe viene a perdersi, e le tiroidi laterali, resesi indipendenti e libere tendono ad avvicinarsi sempre più all'abbozzo mediano, al quale finiranno in seguito per fondersi. Alcuni embriologi sono d'opinione, che questa fusione così intima non avverrebbe mai, e che le tiroidi laterali sarebbero incluse e circondate dalle gemme cellulari del lobo corrispondente derivato dalla tiroide mediana, senza che mai avvengano delle vere anastomosi tra le gemme di quest'ultima e quelle delle tiroidi laterali. Souliè e Verdun sostengono, come ho già detto più avanti, che il parenchima secretore della ghiandola tiroide definitiva si formi in totalità dell'abbozzo mediano, e che gli abbozzi laterali non hanno per questo alcuna importanza, come anche ammettono Prenant, Bum, Nicolas, Kastschenko; mentre Christiani sostiene che questi ultimi darebbero ragione alle note tiroidi accessorie.

È oramai assodato che l'abbozzo mediano contribuisce in gran parte alla formazione della tiroide definitiva; l'istmo non è che il tratto di unione tra le due metà, nelle quali si è suddiviso l'abbozzo mediano, e l'appendice del Morgagni sta a rappresentarci il tratto distale del peduncolo, che collegava originariamente l'abbozzo mediano con la faringe Gli abbozzi laterali adunque avrebbero ben poco parte nella costituzione della tiroide definitiva. E se è vero che essi sono omodinami a quelle formazioni, che nei vertebrati inferiori ai mammiferi vennero chiamate tiroidi laterali o corpi postbranchiali, noi dobbiamo riconoscere che nei mammiferi e nell'uomo essi ci rappresentano degli organi molto più rudimentali, che possono dare luogo a molti prodotti anormali e patologici per cui sotto questo punto di vista va attribuito a loro un maggiore valore.

A me oggi interessa stabilire la distribuzione topografica delle tiroidi accessorie e la loro classificazione, per potere in certo qual modo fissare la sede più frequente delle cisti di origine tiroidea, connesse all'aberrazione di questi organi appendicolari dell'apparecchio tiroideo.

Dalle ricerche accurate dei vari osservatori, che si sono occupati da alcuni anni a questa parte dello studio delle tiroidi aberranti, risulta che esse possono trovarsi nei punti più variati di quel territorio assai esteso, a forma di triangolo isoscele, che ha il suo apice in basso in corrispondenza dell'arco dell'aorta e la base in alto, delimitata dal margine della mandibola. Talune accessorie si notano nello spessore della base della lingua, oltre al disotto del pavimento boccale fra i genioglossi ed i geniojoidei; vengono poi le aberranti situate al di sopra ed al davanti dell'osso joide e nel suo spessore; la regione interposta fra quest'osso e l'istmo tiroideo rappresenta un'altra delle sedi predilette di queste ghiandole, ma altre se ne possono riscontrare ad un livello sottostante al corpo tiroide, in corrispondenza dell'arco dell'aorta fino al mediastino e nelle regioni sopraclavicolari. Altre poi si presentano, ma con maggior rarità, in sedi del tutto particolari, quali sarebbero la laringe, la trachea, il bronco, e ne sono state descritte di quelle a sede posteriore, situate fra la faringe e la colonna vertebrale, e tra questa e l'esofago, ghiandole, che vennero chiamate coll'appellativo di retroviscerali.

La classificazione migliore che si possa adottare per queste ghiandole è quella di suddividerle in due gruppi distinti, a secondo della loro genesi e ciò a noi tornerà molto utile e chiaro per illustrare meglio l'origine di talune cisti tiroidee parabranchiali laterali.

La maggior parte delle tiroidi aberranti vanno considerate come resti abnormemente persistiti del primitivo peduncolo che collega l'abbozzo della tiroide mediana alla parete ventrale della faringe ed alla radice della lingua, le ghiandole di questo primo gruppo sono sempre situate sulla linea mediana od in vicinanza immediata di essa; sono comprese in tutto quel tratto, che dal *foramen caecum* giunge fino all'apice della piramide del Morgagni; e corrispondono quindi al cammino percorso dalla tiroide mediana nella sua migrazione.

Questo è appunto il gruppo così detto mediano.

In un secondo gruppo vanno comprese quelle altre ghiandole, le quali traggono origine da frammenti di tessuto tiroideo, che in periodo molto precoce di sviluppo si sono distaccati dalla massa principale della ghiandola. Le ghiandole di questo secondo gruppo possono occupare un punto qualsiasi del triangolo isoscele sopra ricordato, e così ci possiamo spiegare le varie sedi delle tiroidi laterali ed anche in certo qual modo di quelle a sede posteriore. Oltre ai due precedenti si potrebbe formare un terzo gruppo di tiroidi aberranti, che sarebbero sempre laterali, al pari di quelle del secondo, e che

si originerebbero dagli avanzi dei peduncoli, che nel primo tempo dello sviluppo riuniscono alla faringe i due abbozzi laterali della tiroide, questo forse è il gruppo che dà più frequentemente l'origine alle cisti tiroidee parabranchiali, cioè quelle del tratto tireofaringeo. Però siccome anche questo terzo gruppo, che Wölfler ha voluto mettere a parte, ha caratteri simili a quelli del secondo sarà bene considerare alla stessa stregua di esso e non scinderlo da questo per non procurare maggiore confusione in questi capitoli di così difficile interpetrazione patogenetica.

Le tiroidi aberranti mediane appartenenti al primo gruppo, originate dall'abbozzo impari della tiroide, sono in stretto nesso col tratto tireoglosso e le cisti alle quali esse possono dare origine sono appunto le tireoglosse, delle quali ho più avanti ed altrove parlato, e delle quali non mi occupo qui.

Le laterali invece sono a prevalenza in connessione con gli abbozzi laterali della tiroide e formano appunto il secondo gruppo.

In questo gruppo sono comprese quelle ghiandole tiroidi aberranti, che vanno considerate come particelle di tessuto tiroideo distaccatesi dalla massa principale della ghiandola in un'epoca, in cui questa non era ancora circondata da una capsula fibrosa propria; ma tra queste possono anche essere comprese le ghiandole, che derivano dai due abbozzi tiroidei laterali.

I limiti dentro i quali, secondo Wölfler, si potrebbero riscontrare le tiroidi accessorie di questo secondo gruppo sarebbero segnati da un'area triangolare a base superiore, limitata lateralmente dagli sterno-cleido-mastoidei e che avrebbe il vertice in corrispondenza della convessità dell'arco aortico e gli altri due angoli agli estremi laterali della mandibola. Però Madelung sostenne con ragione che le tiroidi accessorie potevano trovarsi anche fuori di questi limiti e più precisamente in uno spazio, che nelle regioni laterali poteva giungere fino al trapezio ed inferiormente essere segnato dalle clavicole. Per ciò che si riferisce alla sede, le accessorie di questo secondo gruppo possono presentarsi tanto nella linea mediana, quanto in qualunque punto delle regioni laterali, compreso dentro i limiti sopra cennati. Si ritrovano in una sede costantemente laterale tutte quelle accessorie di questo secondo gruppo, che stanno ad un livello più alto della tiroide: e sono le più frequenti e le più comuni; mentre quelle situate più in basso possono essere mediane, come ad esempio le aortiche e le mediastiniche, forme queste molto rare, o anche laterali, come le clavicolari.

Da questa esposizione sommaria sull'embriogenesi e la topografia delle tiroidi accessorie si vede come possono da questi germi anomali generarsi dei processi cistici, che possono avere varia sede a seconda del lobulo tiroideo, che le ha fornite. Ugualmente non dobbiamo dimenticare, come succede appunto pel tratto tireoglosso, per il dotto branchiale, che anche a carico del

dotto tireofaringeo noi possiamo avere produzioni cistiche, che clinicamente difficilmente si differenziano dalle branchiali.

È dal punto di vista anatomo-patologico, che è possibile enunziare una sicura ed esatta diagnosi: la quale si basa oltrechè sulla forma dell'epitelio, che tappezza la parete interna della cisti, il quale è per lo più cilindrico e talora anche a ciglia vibratili; anche sulla presenza non costante di produzioni speciali, quali sono i nidi tiroidei ed anche i follicoli linfatici. La presenza degli acini tiroidei è proprio patognomonica di queste cisti e questo criterio accoppiato alla sede laterale del tumore potrà metterci sulla strada di fare la diagnosi e di saperlo differenziare da una cisti tireoglossa, che è sempre ad ubicazione mediana.

In quanto ai caratteri del contenuto cistico, esso si presenta per lo più ad aspetto colloideo, molto più denso di quello delle cisti branchiali, nella maggior parte dei casi limpido, a colorito giallo-citrino, però può presentarsi alquanto torbido e poltaceo, simile a quello delle dermoidi.

La sede più frequente di queste cisti parabranchiali tiroidee e tirofaringee è la regione laterocervicale, sulla regione carotidea, quasi a livello del corpo tiroide, con connessioni al faringe od al laringe, con un peduncolo più o meno lungo. Da tutti questi dati si comprende bene che esse rivestono la sintomatologia identica a quella presentata dalle cisti branchiali, colle quali hanno comuni molti dati topografici ed anatomici grossolani. Abbiamo veduto infatti come una diagnosi esatta spetta solo all'esame istologico e non è quindi possibile di avvalersi di segni speciali per poterle differenziare dalle mucoidi branchiali, alle quali si avvicinano molto.

b) Cisti parabranchiali del dutto paratiroideo.

In questi ultimi tempi lo studio embriologico, anatomico e fisiopatologico dell'apparecchio tireoparatiroideo ha messo in evidenza fatti del tutto ignorati e ci ha permesso di delucidare la patogenesi di formazioni rare derivanti dal sistema branchiale, che non erano state fino a poco tempo fa conosciute; ed appunto è a queste speciali formazioni, che voglio rivolgere l'attenzione per interpretare sulla guida dei dati embriologici la loro vera derivazione dalle appendici degli archi branchiali.

Dobbiamo all'Anzillotti la descrizione di queste forme cistiche, ch'egli mercè un accurato esame istologico potè, in un caso occorsogli, per il primo delucidare la patologia delle cisti del dotto paratiroideo.

È nell'anno decorso (1909) che l'Anzilotti rese nota la sua osservazione, la quale dimostra che talune cisti laterali del collo possono avere anche una origine paratiroidea.

La cisti descritta da questo autore era rivestita da epitelio cubico più o meno basso e talora cilindrico e forse ciliato con una parete di connettivo con rari fascetti muscolari lisci ed abbondante tessuto paratiroideo, il quale è in relazione ed in intimo rapporto con la parete cistica: infatti esso si riscontra più specialmente nella parte mediale della parete cistica, sia verso l'alto che in basso, ed in alcuni punti esso è atrofico, mentre in molti altri è alquanto esteso e normale. Ma quello che è molto interessante è il rapporto interno fra la cisti ed il tessuto paratiroideo, tanto da potere nettamente affermare che essa fa parte integrale della paratiroide, il cui tessuto costituisce varî tratti della parete cistica stessa. È dall'aspetto istologico che si rileva con sicurezza la relazione fra la cisti e la paratiroide, tanto da potere ammettere che la formazione cistica appartenga al sistema paratiroideo. Dal che si comprende come per la diagnosi il reperto istologico ha la più grande importanza, inquantochè è ad esso che sempre noi dobbiamo ricorrere per decifrare la natura e l'istogenesi della cisti.

Le cisti paratiroidee possono raggiungere un discreto volume, quello di un uovo di gallina, se sono estraghiandolari, hanno pareti alquanto sottili, e sono per lo più uniloculari; ma possono essere anche pluriloculari. Il contenuto è sieroso, un po' filante, di colore leggermente citrino, di aspetto limpido. La membrana interna rosea è liscia ed uniforme. Esse si sviluppano alla parte inferiore laterale del collo, sotto la regione sottoioidea e tiroidea, sulla parte mediale di quella carotidea; assumono una forma rotondeggiante.

Nell'anatomia patologica delle paratiroidi si trovano registrate la degenerazione cistica, formazione di cisti follicolari da ritenzione assai grandi con distruzione di parte e di tutta la ghiandola e rivestite da epitelio più o meno piatto. Oltre a tali alterazioni proprie della ghiandola, si hanno delle formazioni annesse, le quali possono dare origine a tumori cistici. Così si hanno i granuli timici, che possono presentare a livello dei corpuscoli di Hassal formazioni cistiche con epitelio cubico e talora prismatico e ciliato. Infatti sia nel timo che presso di esso, nella tiroide o presso di essa, e nelle paratiroidi sono state descritte delle cisti ad epitelio cubico o piatto o cilindrico ciliato, che sarebbero il residuo di cavità o dotti embrionali.

Abbiamo già visto più sopra che dalla quarta tasca branchiale oltre alle tiroidi laterali si originano anche le paratiroidi interne, secondo Prenant; mentre dalla terza tasca si svilupperebbe il timo e le paratiroidi esterne o timiche assieme alla ghiandola carotidea; però secondo Benjamins, Tourneaux e Verdun le paratiroidi emanano tutte dalla porzione dorsale del quarto arco branchiale, da cui si originano anche le tiroidi laterali, mentre Bum e Nicolas sostengono che le gemmazioni del terzo e quarto arco branchiale fornirebbero quelle ventrali, il timo e le dorsali le paratiroidi. Secondo altri le tiroidi superiori provengono sì dalla quarta tasca branchiale, ma indiret-

tamente, pigliando esse origine dalle tiroidi laterali, e le inferiori dall'abbozzo timico, per cui sono dette appunto paratimiche. Pepere, che ha fatto uno studio accurato e completo sulle paratiroidi, è d'opinione che esse derivano dagli abbozzi degli organi provenienti dalle tasche branchiali e non direttamente da quest'ultime. Quindi le cisti che si sviluppano nel sistema paratiroideo e nelle sue vicinanze o sono derivate da residui delle tasche branchiali, o si costituiscono nella prima formazione degli organi, o si sviluppano da residui embrionali di parti di essi. Queste cisti riscontrate da molti autori nei gatti e nei conigli giovani, più raramente si osservano anche nell'uomo e stanno a dimostrare come i residui embrionali possano anche nelle paratiroidi dare origine a formazioni cistiche. Queste cisti annesse all'apparecchio tireoparatiroideo e dette anche parabranchiali provengono, le laterali, o dal dotto tireofaringeo o anche da un residuo del condotto paratiroideo, che si riscontra nell'embrione e del quale abbiamo residui anche nell'adulto.

(*Continua*).

Tip. Nazionale di G. Bertero & C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XVIII Roma, maggio 1911 Vol. XVIII-C. (fasc. 5)

IL POLICLINICO

SEZIONE CHIRURGICA

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA

DIRETTO DAL

Prof. FRANCESCO DURANTE

Direttore del Regio Istituto Chirurgico di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica chirurgica della R. Università di Roma

diretto dal prof. F. Durante

Dott. G. FICHERA.

Sui recenti contributi alla dottrina dei neoplasmi

(*Continuazione, vedi fasc.* 3 e 4).

II. — Squilibrio oncogeno e chemoterapia istogena.

I miei esperimenti circa l'azione dei prodotti di autolisi di tessuti sugli innesti, cominciati sul principio del 1908, insieme con quelli di immunizzazione hanno avuto per la parte sperimentale uno svolgimento parallelo; mentre dal 1909 ad oggi hanno ricevuto particolare, assidua prova sull'uomo.

Nella comunicazione fatta alla Società Italiana di Chirurgia nell'ottobre 1908, si trova la genesi di queste mie ricerche.

Difatti, per indagare condizioni di maggior resistenza ai tessuti embrionali sottoposi dei ratti a innesti omogenei ripetuti, riuscendo a conferir loro notevole resistenza; ed invece, in un altro gruppo, cercai esaltare la proliferazione degli elementi innestati, inspirandomi, allora, ai risultati di alcuni AA. secondo cui i prodotti di autolisi di un organo iniettati a piccole dosi destano od esagerano l'attività, formatrice dell'organo corrispondente.

Quindi procurai di constatare se i prodotti di autolisi di embrione fossero atti ad esagerare la proprietà produttiva dei tessuti embrionali e fetali, di cui essa rappresenta la funzione essenziale: l'accrescimento.

Nell'ottobre avevo espletato parecchi saggi, in uno « trattando preventivamente i ratti con i prodotti di autolisi, assoggettandoli durante alcuni mesi ad iniezioni reiterate, innestandoli in epoca posteriore, in altri iniettando contemporaneamente e successivamente all'innesto, facendo sempre uso di autolizzati di due a tre mesi », preparati cioè fin dal marzo.

Contrariamente alle previsioni constatai che il trattamento preventivo non dava effetti apprezzabili, mentre quello successivo, anzichè favorire lo sviluppo anticipava la involuzione.

Lo studio istologico mi fece rilevare che la regressione rapida, tanto su animali resi refrattari con innesti preventivi, quanto in quelli iniettati con prodotti autolitici, avveniva con le identiche particolarità microscopiche.

Sin da quell'anno il comune reperto, biologico e minuto, nelle due diverse condizioni sperimentali mi spinse ad attribuire l'esito identico a costituenti di tessuti, in un caso liberatisi lentamente per autolisi *in vivo*, da innesti preliminari che avevano percorso il loro ciclo, nell'altro caso provenienti dall'autolisi *in vitro*, alla stufa, immessi poi nell'organismo animale, mediante l'iniezione.

Dietro queste prime constatazioni disposi le ricerche ulteriori, che ricevevano il sussidio di quelle grado a grado compiute. Onde sugli innesti embrionali ed anche sui neoplastici, pervenni a stabilire gli effetti sia degli autolizzati fetali, sia di quelli di tumore; curando di non adoperarli recentissimi, per avere presumibilmente la fase di prodotti, cui ho attribuito la refrattarietà che lentamente si istituisce per innesti precedenti.

La quale non si manifesta nei primi giorni, ma più tardi, ossia, intorno alla epoca della citolisi e del riassorbimento.

Non ripeto partitamente l'indirizzo esposto nella prima nota del 1908, nè i risultati insieme con la tecnica e le considerazioni, comunicati dai primi mesi del 1909 a tutt'oggi. Mi limito a riportare un brano, da me già pubblicato, che sintetizza alcune idee principali:

« Vi è una serie di fatti che dimostrano gli intimi rapporti tra ospite e tumore, attestando come il portatore possa influire sulla biologia del tumore, ed in alcune condizioni riesca a modificarlo od anche a vincerlo.

« Nel giudizio di guarigione dei tumori dell'uomo in seguito ad intervento, talora, occorre adottare un criterio di relatività. Ad esempio, soggetti operati per tumori maligni, vengono classificati fra quelli guariti per ablazione completa, perchè la morte accade passati 5, 10, 15 anni per malattie d'altra natura. Ma di fronte ai casi certi di recidiva o di metastasi sviluppate dopo 20, 25, 30 anni si può escludere che a volte restino nodi neoplastici dominati sino alla fine? Gruppi cellulari che potrebbero riprendere il decorso se un'infezione o un trauma non troncassero l'esistenza?

« A me pare che innanzi ai casi sicuri e numerosi di recidiva o di metastasi ritardate, per molti anni, non si possa escludere che altri, considerati guariti ope-

ratoriamente, rappresentino invece casi in cui l'exeresi ha ridotto, molto, il tessuto neoplastico, ma tuttavia ha lasciato elementi governati dall'organismo.

« L'esistenza indubbia dei periodi rimarchevoli di latenza di residui neoplastici rimasti inerti sino alla morte, avvenuta per altre cause, ovvero sino alla ripresa manifestatasi trascorso lungo tempo, autorizza un raffronto.

« Si sa che per una categoria di tumori, misti, complessi, a motivo della tessitura, della sede, del tempo e di molte ragioni avanti esposte, è ammessa l'origine da elementi aberrati, costituenti il substrato anatomico della genesi. Ed è noto che i germi cellulari ectopici possono rimanere innocui fino al decesso, sì che soltanto alla necroscopia si ha contezza della loro esistenza. Or a me sembra affine al precedente il caso in cui residui neoplastici, in soggetti operati, sono rinvenuti dopo molti anni all'autopsia, praticata per constatare le lesioni da altre cause di morte; residui i quali rappresentano il fondamento alla genesi delle recidive o delle metastasi tarde, in questi individui, non avveratesi.

« Allo stesso modo vien dato rilevare che germi aberrati a volte prendono sviluppo neoplastico dopo 20, 39, 40, 50 e più anni dalla nascita, sì che han vissuto latenti altrettanto. Non dissimile è il comportamento dei residui di tumori asportati che per 20, 30 anni rimangono inattivi, senza spiegare per quel tempo alcuna proprietà caratteristica.

« Si può rilevare, a proposito di questo ravvicinamento, che l'esempio della latenza di avanzi di blastomi è più complicato di quello della latenza di germi aberrati, avendo i primi già ricevuto lo stimolo alla esplicazione delle loro attitudini. Forse, a ciò si può obbiettare che nulla vieta di ammettere che i germi aberrati in alcuni casi non imprendano decorso maligno, non per l'assenza dello stimolo adeguato, ma per quelle facoltà di neutralizzazione e di dominio che l'organismo possiede, variamente intense ed energiche, talvolta capaci, magari a periodi, di inibire o compensare fattori neoplastici.

« Adunque elementi definiti in stato di anarchia possono esser ricondotti alla norma, per sempre o per lungo ordine di anni, e mantenuti nei limiti di attività delle cellule da cui han tratto origine: come le ordinarie strutture governate da quei complessi poteri organici, che armonizzano e regolano l'attività formativa dei varî tessuti.

« Allo stato attuale, specificare con maggior dettaglio il meccanismo intimo dei fatti concreti ora riferiti non si potrebbe in base a dati, in ogni verso, compiutamente accertati. Però, ad interpretazione dei fenomeni stessi, è lecito delineare ipotesi, le quali valgano almeno a guida di lavoro.

« Vi è un gruppo di constatazioni che collegano e chiariscono etiogenesi, recidiva e metastasi tardive, guarigione spontanea dei tumori: intendo richiamare gli accertamenti, esaminati lungo il corso del lavoro, sui costituenti delle cellule neoplastiche, sulla refrattarietà da tessuti normali come da tumori, sulla latenza di germi aberrati o di residui neoplastici, sulla scomparsa spontanea totale o per sede di masse blastomatose, sulla distribuzione delle metastasi, sui rapporti di dose a volume nella immunizzazione o nella terapia con tessuti normali ovvero neoplastici, sulla assenza di anticorpi specifici, sull'azione diretta dei prodotti di autolisi.

« Il maggior peso tra le prove ora citate hanno due fatti di recente dimostrazione: la esistenza nei tumori di fermenti autolitici, spesso molto attivi; la esistenza di poteri immunizzanti da tessuti normali freschi, in poltiglia, autolisi.

« Date queste premesse è possibile accettare l'ipotesi che, a sviluppo avvenuto la regressione di tutto il tumore o di avanzi sia legata ai fermenti autolitici forniti da cellule neoplastiche in disfacimento per ragioni varie: irrorazione, compressione, manovre operatorie, folgorazione, radium e roentgenterapia, processi febbrili; donde si ha la messa in libertà di principî attivi su altri elementi ancora resistenti o integri. A questo attacco si aggiunge quello dovuto a sostanze normalmente elaborate o liberate dall'organismo: quelle stesse che nei trattamenti preventivi dànno la resistenza transitoria agli innesti.

« Si ha in tal guisa il concorso di fattori la cui somma può essere resa efficace per l'avvenuta exeresi, onde il rapporto, almeno temporaneamente, per la diminuita massa, è in favore delle cause di arresto o di involuzione del tumore e non di quelle di sviluppo. Per le medesime ragioni, quando, lentamente, il rapporto muta, si ha il nuovo progressivo aumento di volume del neoplasma; e nei casi in cui le parti in citolisi del tumore, con abbondanti fermenti energici, influivano sulle metastasi o sui gruppi meglio conservati o più attivi, la rimozione di quelle può agevolare ed accelerare lo sviluppo di questi.

« Nel caso della latenza di gruppi neoplastici, fino alla morte o per molti anni, si può pensare alla correzione di quell'esquilibrio biochimico che aveva determinato l'attività neoplastica: correzione duratura o passeggera, dovuta sopra tutto al reintegrarsi o al prevalere delle sostanze di origine cellulare, da secrezione o istolisi fisiologica, capaci di modificare l'evoluzione dei blastomi.

« Infine, quando si tratta della latenza di germi aberrati dall'embriogenesi, inattivi fino all'epoca della trasformazione neoplastica, si può ammettere che non sia avvenuto l'anzi discusso perturbamento oncogeno delle secrezioni interne, intese nel senso il più lato, dalle quali dipende, in parte almeno l'armonia della morfogenesi attraverso la chemomorfosi. Ovvero si può ritenere che quell'alterazione, accaduta, sia corretta o infrenata, e, quindi, gli effetti ne siano impediti, da bastevoli sostanze antagoniste.

« Dato questo complesso di fatti concatenati si spiega come tessuti varî, con diversa proporzione, appaiano dotati di proprietà intimamente connesse alla biologia dei tumori. Ed è giustificato l'orientamento secondo cui si ricerca il mezzo artificiale di dominio dei neoplasmi nei tessuti medesimi. Le ricerche sul trattamento coi tessuti delineano una cura parallela alla corrispondente refrattarietà istogena, e, forse, depongono per una chemoterapia, nella essenza, affine alla base di autoregolazione di importanti fenomeni dell'economia ».

Ecco, ora, la rassegna dei contributi da poco apparsi in questo ordine di vedute, in cui è anche entrato Tuffier; il quale nel marzo di quest'anno scriveva: « Pour ma part, je crois qu'une réaction inflammatoire banale ou spécifique précède localement le développement du néoplasme et que le défaut dans l'organisme d'un principe chimique humoral, qui maintenait normal l'équilibre de l'évolution cellulaire, est la cause de l'anarchie cellulaire ».

Circa la istochemoterapia, per ciò che riguarda gli animali, citerò i lavori di Jensen e di Blumenthal.

Nel 1909, sulla *Zeitschrift für Krebsforschung*, Jensen consegnava il testo di una comunicazione fatta al 1° Congresso internazionale per lo studio del cancro. In essa riscontrasi un accenno ad esperimenti con prodotti di autolisi su topi con tumori: manca ogni dettaglio sulla preparazione del materiale, sulla dose, sugli intervalli, sul numero delle prove, ed i risultati pur ammettendo l'azione involutiva, non sono conclusivi:

« Wegen der Geneigtheit des Mäusekrebs zu Zerfallprozessen, wegen der nicht seltenen spontanen Heilung derselben und wegen des oft sehr verschiedenartigen Verlaufes der Impfgeschwülste ist es indes in diesem Punkte wie anso vielen anderen sehr schwierig, aus den Versuchen zuverlässige Schlüsse zu ziehen; ich kann mich jedoch des Eindruckes nicht erwehren, dass die Behandlung mit autolysierten Tumormassen etwas störend auf die Ernährung des Geschwulstgewebes und mithin auf die Wachstumsverhältnisse der Geschwulst wirkt ».

Senza dubbio, invece, l'azione dei prodotti di autolisi del sarcoma fuso-cellulare del ratto sullo stesso tumore è sostenuta da Blumenthal; il quale la rileva in una nota, apparsa nel dicembre 1910 sulla *Medizinische Klinik*, ove si leggono le conclusioni seguenti:

« Das dreitätige Autolysat eines Spindelzellensarkoms der Ratte besitzt nicht die Fähigkeit Tumoren zu erzeugen.

« Dieses Autolysat ist imstande, durch eine einzige Einspritzung gleichartige Tumoren von der Grösse eines Taubeneies bis Hühnereies zum Rückgang zu bringen, 8-14 Tage nach der Einspritzung ist der Tumor auf ein Drittel seines früheren Volumens oder noch stärker zurückgegangen. Der weitere Rückgang erfolgte dann meistens langsamer. Harte Tumoren scheinen widerstandsfähiger als weich zu sein. Ein erneutes Wachstum eines einmal zurückgegangenen Tumors ist bisher nicht beobachtet worden.

« Die Autolysate verloren bereits nach achttägigem Stehen auf Eis an Wirksamkeit, nach drei Wochen war ihre Wirksamkeit völlig erloschen ».

Mentre accolgo il dato fondamentale derivante dalle ricerche di Blumenthal, che conferma per i prodotti di autolisi quanto avevo dimostrato, mi permetto alcune brevi considerazioni su altri punti.

Anzi tutto rilevo che gli animali con sarcoma sottoposti alle iniezioni, tra la fine di ottobre ed il principio di novembre, presentarono la regressione del tumore in 30 giorni circa, rapida nei primi 8-14 lenta nei successivi, ed i risultati vennero raccolti immediatamente, tanto da esser già dati alle stampe l'11 dicembre.

Dato ciò l'A. non era autorizzato a porre fra le altre conclusioni la terza, con la quale egli afferma che, i tumori regrediti durante il trattamento non recidivano.

Blumenthal non ha atteso il tempo necessario ad escludere la possibilità da lui negata; sebbene il fatto risponda al vero come risulta dai miei lavori in cui ho ripetutamente affermato che, compiuto l'esperimento nei ratti tenuti in esame, dopo 6 o 18 mesi, perdurava la scomparsa del blastoma.

Quanto alla preparazione ed alla conservazione dell'autolizzato sono utili due rilievi. In primo luogo non considero vi sia differenza tra l'uso dell'acqua cloroformica, secondo Blumenthal, e la soluzione fisiologica addizionata di timolo, secondo io ho fatto: poichè senza cloroformio si ha un prodotto d'autolisi, che dà uguali, anzi migliori, risultati, non si può attribuire ad esso alcuna importanza speciale.

In secondo luogo, noto una differenza di giudizio circa la durata dell'azione utile: Ho preferito per l'autolisi un tempo piuttosto lungo di elaborazione, pensando che, come ho già detto innanzi, la refrattarietà sugli animali preparati con innesti preventivi si stabilisce tardivamente. Però è anche probabile che l'autolisi *in vitro* si svolga, per i tessuti *extra corpore*, più rapidamente che *in vivo*, e di conseguenza i prodotti efficaci si ottengano in più breve termine.

In ogni caso i prodotti di autolisi si mantengono più a lungo degli otto giorni assegnati da Blumenthal, sebbene non abbiano potere immutabile. In proposito, sin dal gennaio 1910 avevo constatato ciò, di fatti da ricerche compiute da Brancati nell'Istituto chirurgico di Roma, era venuta la prova che autolizzati omogenei sia embrionali sia neoplastici preparati nel marzo 1909, efficaci nei primi mesi, non spiegavano più alcuna influenza sul sarcoma fuso-cellulare del ratto.

Per tale osservazione e per analoga esperienza sull'uomo, ho da tempo suggerito di ricorrere ad un nuovo autolizzato e di riprendere la prova con altro quando quello adoperato non più recente rimane senza azione involutiva, palese.

Ciò però mi è occorso dopo qualche mese, non dopo una settimana dallo allestimento: forse la diversa misura è da spiegare col fatto che, io ho conservato a temperatura ambiente i prodotti di autolisi, tolti dal termostato, mentre Blumenthal li ha tenuti in ghiacciaia.

Ad ogni modo sono questi particolari, i quali indicano l'opportunità di completare l'analisi dei dettagli, ma non spostano i risultati da me ottenuti e confermati da Blumenthal.

Nelle pubblicazioni precedenti ho tracciato la storia dei vari tentativi di cura dei neoplasmi, comprendendovi quelli a fondamento biologico eseguiti nel passato, definiti dagli Autori saggi di immunizzazione attiva o di vaccinazione, pei quali or è poco lo stesso Blumenthal scriveva che, han dato « wenig befriedigende Anfangsresultate ».

Qui aggiungo i contributi recenti, che secondo me rientrano nell'indirizzo in esame. Negli ultimi tempi sono apparse note di Müller, Bertrand, Coca e Gilman Delbet, Rovsing, Odier, Vaughan, Bagge, Ross intorno a cure di tumori dell'uomo eseguite con costituenti di tessuti.

Cito fra esse le più rimarchevoli: Bertrand ha trattato una donna, affetta da noduli di recidiva di cancro della mammella, con iniezioni di fermenti glicolitici e di poltiglia di tessuto carcinomatoso; le dosi crescenti, elevate fino a 1-2 centimetri cubici, adoperate lungamente con due interruzioni, furono continuate la terza volta, per tre mesi, terminati i quali i noduli di recidiva erano scomparsi.

Delbet dà notizie su tentativi in corso, egli opera radicalmente i malati e inietta loro tutta la massa neoplastica asportata, ridotta in poltiglia; questa, senza alcuna addizione di sostanze battericide, sospesa in una piccola quantità di solu-

zione fisiologica è introdotta sottocute, in due, tre, quattro regioni a seconda del volume. Le prove appena iniziate su 13 casi, permettono all'Autore di giudicare soltanto della innocuità del procedimento, senza autorizzarlo a fornire alcun dato sui decorsi e sugli esiti. Non si deve tralasciare che, Delbet, all'operazione ed all'iniezione fa precedere una seduta radioterapica, che ad esse fa seguire una generosa pennellatura con tintura di iodio sulle superficie cruente, l'applicazione tra i tessuti suturati di 3 centigrammi almeno di bromuro di radio, lasciati in sito per 24 ore, in un tubo stretto fra due punti, e che egli dopo dieci giorni dall'intervento riprende la cura coi raggi X.

Evidentemente agendo mediante iniezioni dopo interventi radicali, e adoperando mezzi molteplici solo una statistica comparata e lontana sulle recidive, può dare un criterio sulla efficacia delle iniezioni. A carico delle quali bisogna rilevare il pericolo di innesto, derivante dall'uso di poltiglia freschissima, semplice, non sottoposta all'azione di alcun agente capace di abolire la vita e l'attività formativa degli elementi neoplastici.

Questa tecnica ricorda i tentativi rari ma positivi di trasmissione di tumori da uomo e uomo, e gli esperimenti che ogni giorno si compiono in laboratorio per passare in serie i tumori degli animali. L'uomo affetto da neoplasma si deve considerare come ambiente adatto alla insorgenza ed alla vita di questo, e l'iniezione di una poltiglia fresca non esclude la possibilità di un attecchimento con sviluppo.

Rovsing ha intrapreso cure con poltiglia del tumore asportato, iniettata allo stesso infermo. La poltiglia densa viene addizionata di fenolo e di soluzione fisiologica, sino alla consistenza di purea; poi è tenuta in ghiacciaia 2-3 giorni, filtrata su garza e portata un'ora a 56°.

Rovsing non trae alcuna conclusione sugli effetti ottenuti dall'uso del materiale così preparato, per lo scarso numero dei casi e il periodo ristretto di osservazione; tuttavia cita tre casi di sarcoma: Due, sarcoma delle parti molli della coscia, sarcoma melanotico del fegato, operati di asportazione; per i quali, quindi, si tiene conto solo della mancata recidiva rispettivamente dopo nove e cinque mesi. Il terzo caso, più interessante, riguarda un individuo con osteo-sarcoma della tibia, operato più volte, e, successivamente all'ultimo intervento, affetto da recidiva di sarcoma del moncone di riamputazione e da metastasi inguinali. Dopo 18 iniezioni di 1-5 centimetri cubici della poltiglia, eseguite in circa 40 giorni, il moncone della coscia si deterse e cicatrizzò, le metastasi scomparvero, lo stato cachettico cambiò.

A proposito di queste ricerche farò due osservazioni, una riguardante il materiale e l'altra gli apprezzamenti.

Rovsing, al pari di Bertrand, considera il materiale da lui adoperato come poltiglia di tumore; ma, pare a me, sia difficile definire quanto si possa parlare di poltiglia e quanto di autolizzato neoplastico.

Se si tien conto che Rovsing e Bertrand al prodotto di triturazione aggiungono soluzione fisiologica, ed impiegano il tutto per lungo tempo, uno, due, tre mesi, non si può fare a meno di ricordare che durante la cura avviene l'autolisi dei tessuti infusi; la quale deve essere ancora più facile e celere su elementi già disposti alla dissoluzione o disgregati dall'esposizione a temperature estreme successive, 0°-56°.

Queste condizioni allontanano od eliminano il pericolo di innesti neoplastici di poltiglia, e riconducono il metodo a quello da me proposto e saggiato mediante autolizzati di tessuti neoplastici od embrionali.

Circa il meccanismo d'azione Coca e Gilman, Rovsing (1), accennano con insistenza a proprietà vaccinanti del materiale, Bertrand tende alla stessa opinione, ed anche Blumental per i ratti parla di « autovaccino » (2). Ma discutere di « vaccinazione specifica antibatterica » (Rovsing) è difficile di fronte alla mancanza di ogni dato concreto sulla etiologia parassitaria dei tumori, e dinnanzi ai risultati di immunizzazione ottenuti con tessuti normali sicuramente asettici.

La discussione può impostarsi sul principio di una vaccinazione specifica anticellulare (Coca e Gilman) per produzione di citoanticorpi. Ma in proposito, senza escludere tale evenienza, è necessario ricordare la difficoltà che incontra la dimostrazione di anticorpi specifici attivi, nell'uomo e negli animali affetti da tumore, di qualunque tipo, decorso, stadio; nonchè la impossibilità sin'oggi perdurata di riuscire nella sieroterapia passiva, anche, adoperando su un animale con tumore il siero di un animale omogeneo, guarito spontaneamente, che dovrebbe quindi racchiudere gli anticorpi pur non rivelabili con reazioni distinte.

Contro l'ipotesi della « vaccinazione anticellulare » depongono ancora le dosi altissime di materiale richiesto, 1-5 centimetri cubici di poltiglia densa (Rovsing), il lungo periodo di trattamento, più mesi (Rovsing, Bertrand), la pronta ricaduta con nuovo rapido incremento, anche quando la regressione era cominciata, non appena sono sospese le iniezioni (Rovsing, Bertrand, Ross).

Dati questi fatti, per l'immunizzazione attiva rimane solo l'ipotesi della produzione di antisostanze, non ancora individualizzabili, scarsa e temporanea, legata all'azione del materiale iniettato; e con effetti subito mancati appena si interrompe il trattamento; come per la curva opsonica nella batterioterapia. Contrasta tale veduta la difficoltà di raffrontare gli effetti di elementi come sono i batteri, estranei all'organismo e capaci di determinarvi reazioni difensive, a quelli di elementi neoplastici, che derivano dall'intima compagine dell'infermo medesimo, ossia dalle cellule da cui trae origine il blastoma.

Anch'io, come ho avuto occasione di dire altra volta e come ho dovuto rilevare di recente, conto casi in cui la regressione era notevole od in apparenza totale, i quali, per la sospensione della cura e talvolta malgrado questa, han ripreso il corso dello sviluppo progressivo. Evenienza che, mentre denota un persistente o incalzante esquilibrio oncogeno, dal punto di vista biologico depone contro l'immunizzazione, e dal punto di vista clinico indica la riserva circa gli effetti remoti.

---

(1) Non sono in grado di riportare i risultati recentemente ottenuti da Odier, il cui lavoro, citato nell'ultimo numero della Rivista Ospedaliera (15 maggio 1911) non mi è stato possibile trovare in Roma: ODIER, *Cura del cancro cogli isovaccini cellulari*. Schweizerische Rundschau f. Mediz., 1911.

(2) Gli Autori adottano le parole « vaccino » e « vaccinazione », sebbene si tratti di un mezzo curativo e non di uno preventivo, come il significato rigoroso dei termini medesimi richiederebbe.

Queste considerazioni da me già enunciate han trovato conferma in taluni fatti annotati nella recentissima pubblicazione di Bagge e più ancora in quelle di Vaughan.

A rigore il lavoro di Bagge non può esser riportato senza riserve, perchè l'Autore non chiarisce il metodo. Egli in casi nei quali i raggi X o il radio non potevano dare guarigione, e non avevano procurato nemmeno soste o rallentamento, aggiunse l'iniezione di « cancer serum ». Termine questo ripetutamente adottato in Germania per indicare macerazioni od autolizzati di tessuti, invece che sieri veri e propri ad anticorpi.

Come si rileva dal testo vi è grande analogia con quanto io ho constatato adoperando i prodotti di autolisi di tessuti. Di fatti il trattamento dura a lungo, talvolta fino a cinque od anche otto mesi, il numero delle iniezioni, pur variando, è ragguardevole: nel caso quarto 141 iniezioni presso che quotidiane a dose iniziale di un decimo di cmc. elevate poi ad 1 cmc., interrotte talora dalla formazione di ascessi.

Non si può accertare dal testo se per ascessi debbano intendersi zone di fusione del tessuto neoplastico iniettato, o veri focolai di sepsi; nel qual caso anche la facilità di inquinamento del materiale impiegato deporrebbe contro un siero animale, facile a raccogliere e proteggere, ed in favore di liquidi di autolisi, non sterilizzabili a temperature elevate.

Vaughan ha adoperato contro i tumori i costituenti dei tessuti neoplastici sottoposti a procedimenti che gli studi biologici dei blastomi, specialmente le osservazioni della scuola di Bashford, avrebbero fatto ritenere dannosi allo scopo. Egli si serve del residuo di tessuto neoplastico trattato con soda caustica ed alcool, per la cui azione considera allontanati col liquido i proteici tossici, solubili, e separati quelli non tossici, utili, raccolti nel residuo.

Nella nota apparsa nel dicembre scorso si rileva che, l'uso è protratto, che bastano piccole dosi di frazioni di grammo, che quantità maggiori destano fenomeni di intolleranza, che la involuzione di masse neoplastiche cospicue se troppo celere provoca sintomi tossici, che non conviene nei casi resistenti sperimentare componenti di diversi neoplasmi, che vi è un rapporto fra dose iniettata e volume del tumore, per cui si consiglia proporzionare questo a quella, mediante rimozione delle parti asportabili.

Per maggiore fedeltà riporto i brani di un sunto pubblicato dal *Journal of the Amer. med. Associat.*, n. 26, 1910: « Te attempt has been made by Vaughan to find proof with regard to the formation of a specific ferment by the injcction of the non toxic proteid of the cancer cell, through a study of the various blood-elements, particurlarly the leukocytes, and some interesting findings have been recorded. The cases on which he made his observations all belong to the inoperable group, cases of uterin, ovarian and breast carcinoma. From a study of the cases cited, and their blood-findings, certain definite conclusions can be drawn. Especially is this true since the clinical course of the disease seems to progress either favorably or unfavorably in direct ratio to the changes in percentage of the white blood-cells that infections of cancer residue produce. Thus, if the percentage mononuclear cells increases markedly following a residue injection, a more favorable prognosis

can be given than if no such reaction is obtained. Many cases in which to the examining eye it appears that all cancer cells can be removed, are in reality inoperable cases, and evidence of this truth is only too frequently shown after operative treatment has been applied. Such cases, howerer, regarded by Vaughan as the ideal ones in which to apply the use of cancer residue, since the number of cancer-cells remaining in the host after removal of the tumor is sufficiently small so that their total destruction should be assured ».

Vaughan assegna grande importanza alle modificazioni della formula leucocitaria, specie all'aumento che segue ad ogni iniezione, del residuo cellulare, e suggerisce che la successiva deve esser praticata col manifestarsi dall'abbassamento della percentuale dei mononucleari piccoli. Egli mette in rapporto il vario comportarsi della reazione mononucleare con la diversa sorte della cura, per dedurne che, la involuzione dei tessuti neoplastici avviene per istolisi dovuta ad enzimi elaborati dai leucociti, la cui produzione cresce per il trattamento.

In questa guisa l'essenza del fenomeno viene attribuita ai tessuti normali, onde si è costretti a pensare che un maggior vantaggio si potrebbe trarre iniettando i principî attivi già pronti per autolisi *in vitro* di leucociti o di organi leucopoietici, risparmiando così ogni sforzo all'organismo infermo, esaurito. Come pure si avanza alla prova la possibilità di avere le stesse reazioni leucocitarie con sostanze di varia origine, notoriamente capaci di provocarle.

In modo ancora più diretto si riconnette all'equilibrio delle correlazioni organiche il tentativo di cura, mediante sangue normale defibrinato, dovuto a H. Ross ed esposto or sono pochi mesi.

Ad illustrare brevemente il piano di lavoro di questo Autore ed a mostrarne le analogie con quanto man mano ho sostenuto nel corso degli ultimi anni, valga un succinto compendio.

Ross ha studiato *in vitro*, grazie un dispositivo speciale, l'influenza di sostanze diverse sulla moltiplicazione cellulare, esaminando globuli bianchi a goccia pendente in mestrui differenti. Egli è così venuto alla conclusione che, esistono nei vari organi e tessuti sostanze « auxetics » o stimolatrici della moltiplicazione ed altre inibitrici. Talune di queste egli ha distinte, per esempio, classificando, tra le prime la colina, la cadaverina, l'estratto di capsule surrenali, di testicolo, la globina, il siero dei cancerosi, e ponendo tra le seconde il siero di sangue normale.

Di guisa che Ross interpetra i tumori come l'effetto di un esquilibrio oncogeno per alterato rapporto tra sostanze inibitrici e sostanze stimolatrici della riproduzione cellulare, per cui si hanno fenomeni morfogeni abnormi, ed attribuisce la refrattarietà da innesto di tessuti a sostanze inibitrici e citolitiche da essi liberate nell'ospite.

Per ricondurre l'equilibrio egli con successo sperimentò su due ammalati di cancro le iniezioni quotidiane di sangue defibrinato, di cui attendeva l'azione efficace sopratutto per il riassorbimento dei costituenti leucocitari.

Anche nelle prove di Ross il trattamento è durato diversi mesi, e l'interruzione in un caso, già evidentemente regredito, diede luogo a ricaduta malgrado cinque mesi circa di cura.

Il giudizio formulato da Ross sui vantaggi ottenuti è il seguente: « In addition to the rapid reduction in size of the growths in these two cases, a striking point was the improvement in the general symptoms and appearance of the two patients. Their cachexiae pratically disappeared, they became cheerful and seemed to get younger. In the first case the disappearance of the oedema of the legs was most remarkable, and never before had been bed-ridden for months previously and condemned by surgeons as being inoperable, become able to be up and about apparently vastly improved in health. We think that the increase of « restraining body » conferred on a person by a malignant growth may not last very long, and this, coupled with advancement of old age and possibly the existence of physiological excess of general auxetics which may occur in some persons may predispose them to subsequent attacks of cancer ».

(Continua).

II.

OSPEDALE MILITARE PRINCIPALE DI PERUGIA

Sporotricosi setticemica a forma anemizzante con decorso febbrile

per il dott. CURCIO ANTONIO, assistente degli Ospedali riuniti di Roma.

È solo dal 1908 che si sono descritte in Francia, delle infezioni sporotricosiche nell'uomo, con localizzazioni ossee, simulanti molto davvicino le forme tubercolari, e sifilitiche, e da cui ogni chirurgo deve saperle differenziare, perchè riconoscerle, vuol dire guarirle, avendo nella energica terapia iodica, una cura quasi specifica.

Pochi sono i casi fino ad ora descritti, e di questi, a mia conoscenza, nessuno in Italia.

La rarità dell'infezione e l'utilità pratica, che può dare una esatta diagnosi in queste forme di osteo-artriti croniche, mi hanno invogliato ad accettare il cortese invito del sig. Direttore di questo Ospedale Militare, e rendere note le ricerche che mi hanno permesso di diagnosticare una di tali forme, complessa e rara per certi caratteri che metterò in vista, in un militare ammalato già da circa 11 mesi.

C... G... di anni 22, contadino da Castignano (Ascoli Piceno). Ha padre e madre, due fratelli ed una sorella, viventi e di buona salute. Ha perduto un solo fratellino a 16 mesi per eclampsia. La madre non ha avuti aborti. L'infermo è stato sempre bene, solo ha sofferto di epistassi ricorrenti. È bevitore modico, non fumatore. Nega malattie veneree e sifilitiche, anzi afferma con calore la propria castità.

Due anni fa, venne sotto le armi, ed entrò nella IX Compagnia Sussistenza, ove fu addetto al reparto dei grani.

Circa la presente infermità, riferisce che dai primi dello scorso dicembre, cominciò a soffrire di una sensazione dolorosa al ginocchio destro, senza però manifestazioni obbiettive a carico di esso, e senza ostacolo notevole nella deambulazione, tanto che continuò a prestare servizio. Poi scomparve ogni dolorabilità per circa 15 giorni, ma negli ultimi del gennaio, ricominciò la sofferenza anzidetta, mentre la regione si tumefaceva. Contemporaneamente si manifestava un'altra tumefazione al dito medio della mano destra.

Venne ricoverato all'Ospedale civile di Foligno. Durante la degenza in questo ospedale, la tumefazione del dito si rammollì e fu incisa, quella del ginocchio non si modificò nel suo volume, e intanto ne compariva una terza nell'articolazione interfalangea dell'alluce del piede sinistro, e una quarta ancora sulla cresta della tibia dello stesso lato. Il 22 febbraio venne trasferito in questo ospedale e fu notato: Stato di nutrizione buono in individuo robusto. Il ginocchio destro ricoperto da cute di aspetto normale, arrotondato da una modica tumefazione della sua faccia anteriore, che appianava, ma non faceva scomparire le fossette laterali della rotula. Non ballottamento di questa. Si potevano palpare e delimitare i capi ossei componenti l'articolazione e la linea articolare, senza risvegliare alcun dolore, che si provocava premendo sulla faccia anteriore della rotula, in un punto quasi centrale di essa. I movimenti tutti dell' articolazione, possibili e indolenti. L' articolazione interfalangea dell'alluce sinistro tumefatta, dolente alla pressione ed ai movimenti colla cute leggermente arrossata.

Nel terzo medio della gamba, sulla cresta della tibia, si notava una tumefazione, della grossezza di una noce avellana, di consistenza dura, a limiti indecisi, a superfice ineguale. La cute soprastante normale, e la pressione poco o niente dolente.

Il dito medio della mana destra, presentavasi ancora gonfio; sulla faccia dorsale si notava l' incisione praticata, e specillando, si toccava l' osso denudato del periostio, scabroso, indolente; tramiti facilmente sanguinanti.

La temperatura, fin quasi dal suo entrare all'ospedale di Foligno, si era mantenuta febbrile, a tipo intermittente, con elevazioni sotto 38°, serotine.

Adesso, esporrò il decorso della malattia, durante la degenza dell'infermo, in questo ospedale, seguendo le note segnate nella diaria del nosologico.

17 aprile. Si notava:

Fluttuante la tumefazione dell'alluce.

E sul ginocchio: cute piuttosto pallida, aumento notevole di volume a carico della faccia antero-laterale interna, con sensazione di pseudo-fluttuazione, poco dolente. Nessuna diffusione del processo all'articolazione.

Pseudo-fluttuante la tumefazione della tibia.

Si manifestava intanto un'altra tumefazione a carico delle articolazioni interfalangee del secondo dito del piede destro, con limitazione e dolorabilità dei movimenti.

Vennero praticate delle opportune incisioni, che diedero esito ad abbondante pus, cremoso sulla tibia, più fluido e commisto a brandelli di tessuti necrotici nel ginocchio.

Si trovarono delle necrosi superficiali della faccia anteriore della rotula e della tibia e uno scollamento fin quasi a metà coscia, fra le massi muscolari superficiali.

3 maggio. — All'altezza dell'angolo supero-interno del ginocchio sinistro, compariva una tumefazione della grossezza di un uovo, pseudo fluttuante non dolente. Nessun risentimento articolare.

29 giugno. — Guarita la lesione della tibia, e molto ben avviata quella del ginocchio destro. Veniva praticata la resezione parziale della metà dell' anteriore dell'ultima falange dell' alluce, corrosa da carie, e si asportava la seconda falange del secondo dito del piede destro. Condizioni generali soddisfacenti.

10 luglio. — Scomparsa la tumefazione del ginocchio sinistro, mentre ne comparivano ancora tre altre: sul dorso dell'articolazione radio-carpica, sull' eminenza tenare e sulla faccia ulnare della prima falange dell'anulare; tutte della mano destra e con questi caratteri: gomme sottocutanee, grosse quanto una nocciola, dure, indolenti, spostabili sui tessuti sottostanti; ma a limiti indecisi, non aderenti alla pelle del tutto normale.

Il 26 agosto si notava: notevole tumefazione della faccia antero-laterale interna del ginocchio sinistro, fluttuante e indolente, con spostamento in fuori della rotula. Si palpavano nettamente i capi ossei articolari e l'interlinea, normali e indolenti. Non ballottamento della rotula. Movimenti dell'articolazione possibili e indolenti.

Si praticarono delle opportune incisioni sulle tumefazioni dell' eminenza tenar, radio-carpica, e dell'anulare, già rammollite, e fuoriescì pus cremoso da tutte e tre.

31 agosto. — Viene tentata l'aspirazione della raccolta del ginocchio sinistro, però non vi si riesce, otturandosi facilmente l'ago-cannula, e viene praticata una incisione sulla faccia antero-interna, che dà esito ad abbondante pus, giallo grigiastro, con molti brandelli di tessuto necrotico sospesi, e piccoli grumi di sangue.

Scollamento notevole del sottocutaneo e fra i muscoli superficiali. Ginocchio destro guarito. La temperatura, si è mantenuta sempre con gli identici caratteri sino dal suo entrare ad ora, e cioè con elevazioni serotine intorno a 37,5. Pressochè in queste condizioni, lasciai l'infermo il 4 settembre.

Il caporiparto e il dott. Fasani, gentilmente mi hanno tenuto al corrente del decorso successivo. L' infermo ha avuto due altre manifestazioni, una sul dorso della mano sinistra, che ha assunti caratteri clinici eguali alle precedenti manifestazioni, e che ha dato spontaneamente esito ed abbondante pus, giallo, grigiastro, cremoso. La seconda, sulla parte supero-interno dello zigoma destro, ha assunti i caratteri di una gomma sottocutanea, indolente, che tende a riassorbirsi spontaneamente.

Esame obbiettivo. — Stato attuale — È di originaria robusta costituzione fisica, però molto deperito, con colorito della cute e mucose visibili, notevolmente pallido; poco o niente conservato il pannicolo adiposo, scarse e flaccide le masse muscolari.

Capo: Sulla faccia supero-interna dello zigoma destro, sotto l'angolo interno dell'occhio, si nota una gomma sottocutanea, grossa quanto una nocciola, e limiti indistinti, pseudo-fluttuante, indolente, spostabile sui tessuti circostanti e non aderente alla pelle di colorito normale.

Collo: non lungo, ma con muscoli sottili.

Tronco. Torace: È di conformazione normale, con scarso rivestimento muscolocutaneo, tanto che vi si disegnano nettamente le impronte delle costole.

Polmoni: Niente di patologico vi si apprezza.

Cuore: Limiti normali. Il secondo tono sulla polmonare è accompagnato da un lieve soffio alitante, chiaramente anemico.

Addome: È di forma normale, piuttosto avvallato per sottigliezza delle pareti; non vi si disegnano tumefazioni, nè movimenti dei visceri sottostati. Fegato e milza nei limiti normali.

Arti superiori. Destro: Sulla regione dorsale radio-carpica, sull'eminenza tenare e sulla faccia ulnare dell'anulare, si notano, piccole cicatrici, morbide, lisce, con un residuo periferico di infiltrazione e il centro depresso, di colorito violaceo. Sono esiti di tre gomme sottocutanee e aperte chirurgicamente.

La seconda falange del dito medio, è discretamente ingrossata, sul dorso rimane ancora un seno fistoloso, si vede l' osso scabroso, combatto, giallastro, indolente alla specillazione, con cui rende un suono secco di necrosi. Il tramite, è rivestito di cattive granulazioni, poco dolenti e facilmente sanguinanti.

Arto sinistro: Da quando ho riferito nell'anamnesi, sul dorso della mano, si è localizzato un diffuso processo suppurativo.

Arti inferiori. Destro: Notevole ipotrofia muscolare.

Ginocchio: al lato interno, si nota una lunga cicatrice arcuata, con concavità in avanti; violacea, depressa nel mezzo, morbida, liscia, esito di apertura chirurgica. Un' altra cicatrice, rotondeggiante, cogli stessi caratteri morfologici, si vede al lato supero-interno. Normali sono perfettamente le ossa componenti l'articolazione, e la rutula si può spostare lateralmente e dall' alto in basso senza alcuna difficoltà. Possibili, normali i movimenti della gamba sulla coscia.

Piede: La pelle corrisponde alla testa del secondo metatarso, è ulcerata superficialmente, con granulazioni facilmente sanguinanti e in via di guarigione. Il secondo dito, presenta due seni fistolosi laterali, da quello esterno, si vede la testa della prima falange, rivestita di tessuto roseo-pallido, che tende a protrudere dall'aper-

tura cutanea. Manca la seconda falange resecata il 12 giugno, e il dito, coll'ultima falange è cadente, un po' cianotico, non dolente.

Arto sinistro: Ipotrofia muscolare come a destra.

Ginocchio: Di volume poco più grande dell'omonimo. Al lato supero-interno, si vede una larga incisione, che lascia osservare una vasta cavità ascessuale, a pareti rivestite di tessuto tendente al lardaceo in alcuni punti, sanguinante al più lieve contatto in altri, e che si spinge in alto fino all' altezza del terzo inferiore della coscia, in mezzo ai muscoli superficiali. Modicamente dolente durante le medicature.

Gamba: Sul terzo medio della superficie anteriore della tibia, si vede una cicatrice ellittica, a grande asse parallelo a quello dell'osso, in parte ectimatiforme, in parte ricoperta da cicatrice cogli stessi caratteri delle precedenti, non aderente. La tibia conserva normale il suo spigolo e liscia la superfice sottostante alla cicatrice anzidetta. Poco più all'esterno, si nota una chiazza tricofitoide, quanto una moneta da cinque centesimi.

Piede: L'alluce è ciondolante sulla prima falange, però è di volume e colore normale. Al lato esterno, e all'altezza dell'articolazione interfalangea, si mantiene un sottile tramite fistoloso, a pareti con buone granulazioni. Specillando si tocca l'osso della prima falange, rugoso, indolente, non sanguinante.

Sul dorso del piede, all'altezza della testa del terzo metatarso, si nota un seno flistoloso, coi soliti caratteri esterni alla specillazione.

Stazioni linfatiche: Agli inguini e alle ascelle, si palpano delle glandole della grossezza, e della forma, da una lenticchia ad una piccola fava, duro-elastiche, spostabili fra loro e sui tessuti circostanti, indolenti.

Il quadro morboso descritto, si presta benissimo a delle intrigate discussioni diagnostiche, principalmente fra quattro forme di flogosi croniche:

1° *Tubercolosi.*

2° *Sifilide.*

3° *Setticemia stafilococcica subacuta.*

4° *Sporotricosi.*

Accenno senza discuterle, perchè relativamente facili ad escludere, l'actin omices e la morva. Dirò subito, che le più indaginose differenze cliniche, mi hanno fatto propendere per la sporotricosi, ma la diagnosi sicura l' ho avuta solo per le prove di laboratorio e cioè le culture e la siero-agglutinazione.

Tubercolosi: Fin da principio, pensai di scartare la tubercolosi, per i caratteri delle gomme sottocutanee [le gomme tubercolari francamente ipodermiche sono rare, si sogliono sviluppare come gomme ganglionari a pleiadi disseminate, per lo più nelle regioni sottomascellari ed inguinali. Inoltre sono sempre ascessi fin da principio, per lo più di origine ossea e non si osservano al loro stato di crudità. La loro consistenza è piuttosto pastosa che dura, e la secrezione purisimile alquanto fluida. (Brocq)].

Le cicatrici tubercolari presentano contorni e superfici irregolari, di aspetto cheloide.

Le localizzazioni ossee sogliono preferire le parti profonde di queste, provocandovi delle forme di carie (fungosa, atonica, secca) « dolorosissime alla specillazione e facili a sanguinare e le rare forme di necrosi in massa (calcagno, vertebre), hanno aspetti di pezzi di porcellana, diverso dalle presenti ». (Bergmann).

Non suole verificarsi così lunga durata di processo e con tante manifestazioni, risparmiando sistematicamente gli organi interni e linfatici.

Sifilide: Stavano contro la sifilide, congenita ed acquisita: i dati anamnestici accuratamente raccolti:

Le localizzazioni ossee e il processo anatomo-patalogico a carico di esse. [la sifilide preferisce le ossa piatte (frontali, nasali, palatine, vertebre) e in queste dà o la forma di periostite diffusa o localizzata, o la gommosa, o il più frequentemente la forma mista, che usura l'osso per carie, provocando alla periferia la formazione di osteofiti, aderenti alla cute]. Le ulcere specifiche sifilitiche hanno un'aspetto caratteristico, crateriforme, con margini a picco, lardacei. La secrezione più che purulenta è siero-mucosa, e nelle ossa, colore giallo-ruggine. « La cresta della tibia, colpita da processo gommoso sifilitico, perde il suo spigolo normale ». (Bergmann). Le cicatrici sono bianche, irregolari, pigmentate alla periferia e poggianti su un piano osseo scabroso per osteofiti.

Tutti i processi terziarì con cui potrebbe confondersi la forma discussa, si sogliono accompagnare a dolori osteocopi, a pleiadi ganglionari caratteristiche.

Stafilococcia: Deponeva contro una stafilococcia subacuta, l' assenza del germe nel sangue (esame a fresco e culture), la lunga durata del processo senza accenni ad attenuazione, come suole verificarsi per tale infezione, senza localizzazione all'endocardio, pleure, meningi, ecc... o ad un organo interno. Stava contro, il decorso dei singoli ascessi, troppo cronico per tale germe, l' aspetto del pus, l' assenza in questo di elementi microbici, l'esito in fistola difficile a guarire.

Escluse queste forme morbose posi come diagnosi di probabilità quella di infezione sporotricosica, tenendo conto dei seguenti caratteri: 1° infezione a carattere cronico, subfebbrile, anemizzante, setticemica, con localizzazioni a ripetizione, tipo gommoso, isolate e confluenti in gran numero, tanto da formare vasti ascessi, in vari tessuti: sottocutanei, muscolari, osteo-periostei, osteo-articolari, e prendendo come tipo una gomma sottocutanea, come la meglio apprezzabile, con questi caratteri:

a) inizio lento ed insidioso;

b) formazione di noduli duri, indolenti, di volume variabile da una nocciola ad una avellana, a superfice ineguale, con limiti indistinti, spostabili sui tessuti circostanti e non aderenti alla cute, che si mantiene lungamente di colorito normale; con tendenza ad estrinsecarsi nelle parti molli;

c) dopo un decorso piuttosto lungo, si poteva osservare uno di questi due esiti:

1° Regressione e *restitutio ad integrum*, ma parziale perchè permaneva un ispessimento sottocutaneo che costituiva un *locus minoris resistentiae* per successive localizzazioni.

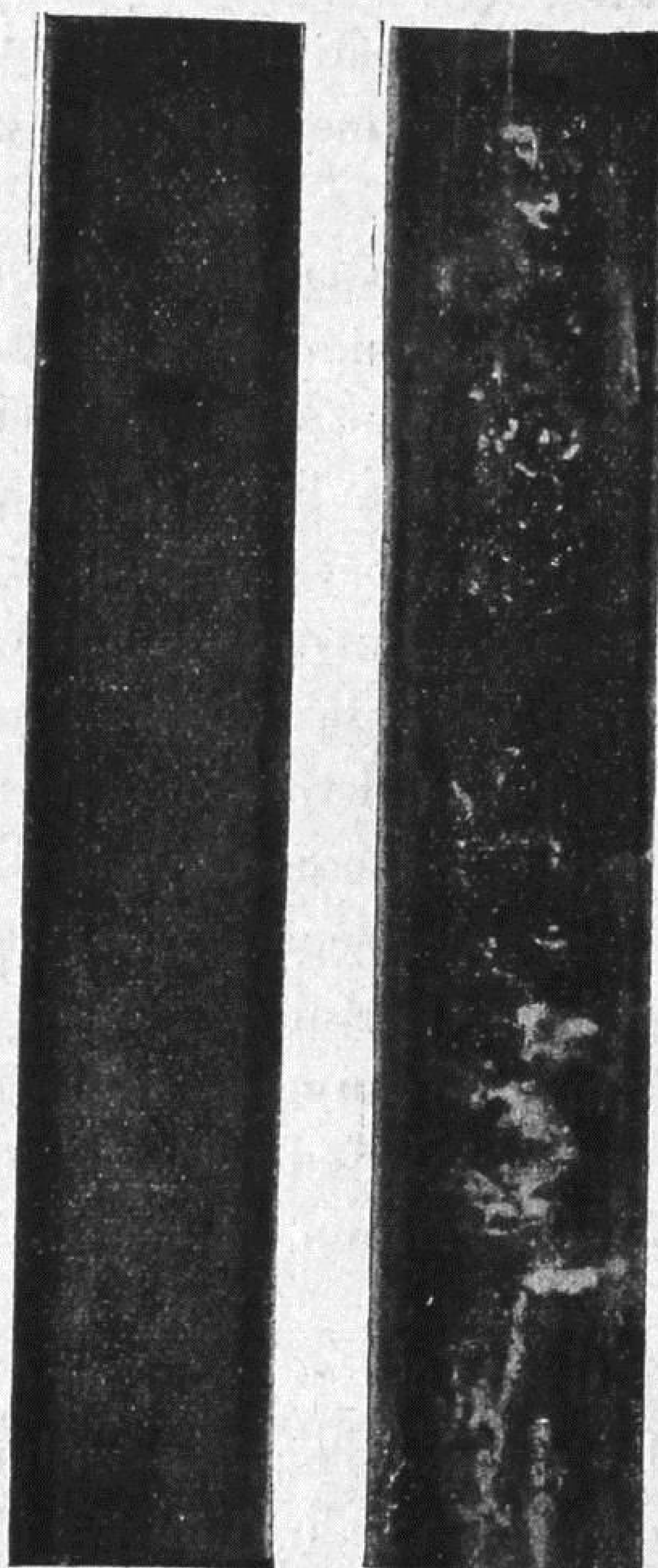
2° Fluidificazione cupuliforme, e cioè rammollimento al centro della tumefazione, rimanendo la periferia pastoso-dura con aumento rapido di volume fino al doppio del primitivo. Arrivate a questo stadio, la pelle soprastante comincia a ischenizzarsi, si assottiglia, aderisce e si ulcera, se non si è già intervenuto chirurgicamente, danda esito a pus cremoso, giallo-sporco, omogeneo e misto a brandelli di tessuti necrotici nelle forme ascessuali. Si forma un seno fistoloso che guarisce molto lentamente, con tramiti facilmente sanguinanti.

Le localizzazioni osteo-periostee, danno esito talvolta a vere necrosi e tal'altra

a carie, indolenti però, con tramiti rivestiti da granulazioni di cattivo aspetto, facilmente sanguinanti. La cresta della tibia, sinistra, sede di una gomma, conservava normale il suo spigolo e liscia la superfice.

Però la sporotricosi è una affezione in genere apiretica, di rado anemizzante, e, pure di rado, dà un quadro così completo di localizzazioni.

Con questa probabilità diagnostica mi sono rivolto alle indagini di laboratorio per averne quei dati di sicurezza che clinicamente mi mancavano.



Fotografia 1ª Fotografia 2ª

Prove di laboratorio:

Urine: Niente di patologico.

Sangue: Pallido, si contano 1.400.000 globuli rossi e 8.000 leucociti per mmc. con percentuale del 4 % di eosinofili.

Hb. = 0.56 — Valore Gl. = 2.

Pus: Cremoso, grigio-giallastro, abbandonato in un tubo sterile, alla T° di laboratorio, non lascia deporre sedimento, ma resta omogeneo. Microscopicamente vi si constata assenza di elementi microbici e formula citologica costituita da leucociti polinucleari, abbastanza conservati e cellule connettivali vacuolari, dei macrofagi cioè. Si notano inoltre scarse spore ovoidi, brunastre, più colorate ai due poli, con un orlo jalino inglobate dai polinucleati.

Culture: Viene estratto asetticamente da una gomma sottocutanea, non aperta, del pus e si seminano dei tubi di coltura in brodo e agar.

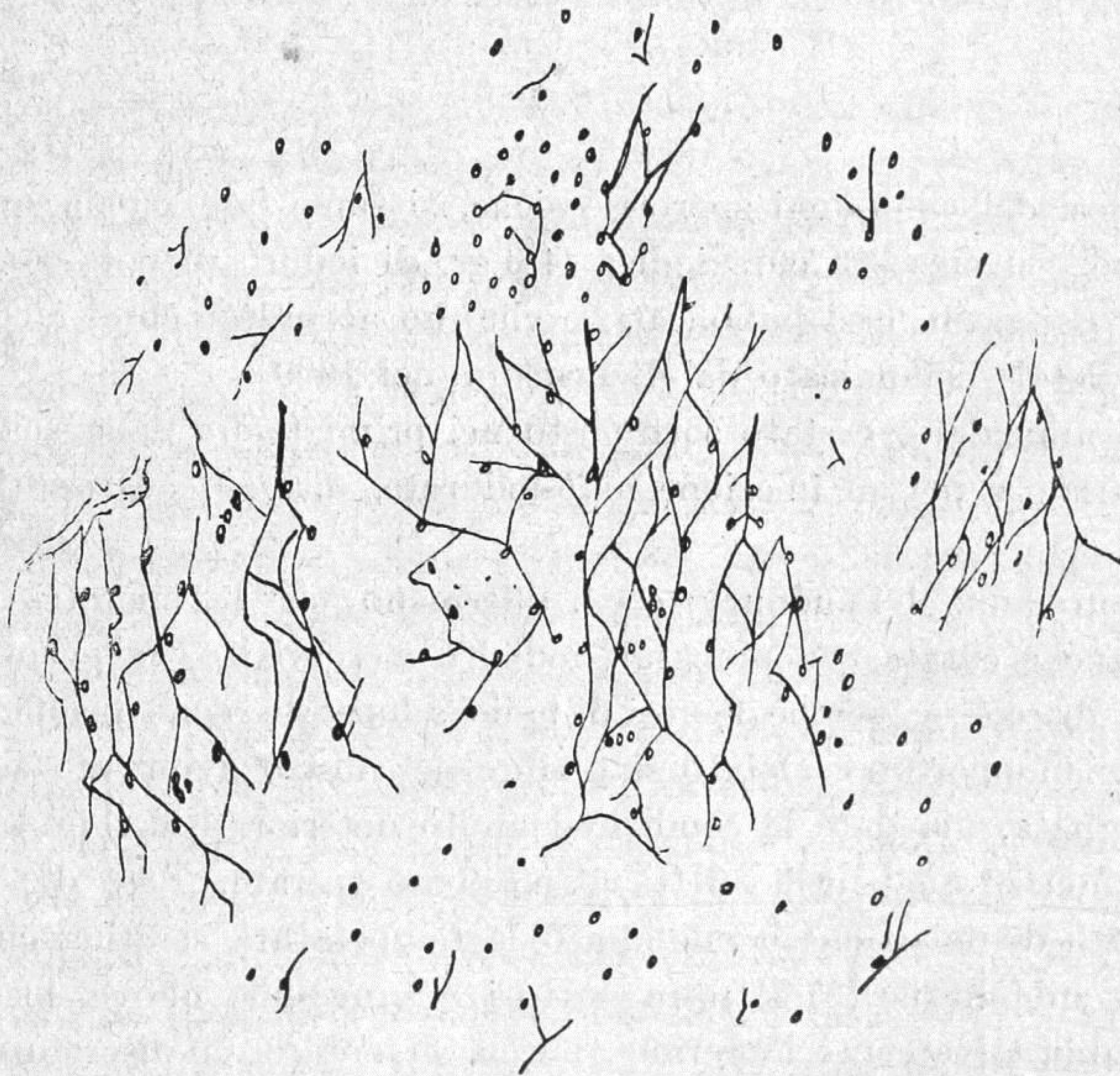
Si estrae dalla vena mediana cefalica sinistra, circa 1 cmc. di sangue con siringa sterilizzata, e si fanno delle culture in brodo (tubi e palloni Erlemneyer) e in agar. Di tutte le culture, una serie viene lasciata a T° di laboratorio, un' altra viene messa in termostato. Queste ultime non lasciarono sviluppare alcun germe; le prime invece dopo 7 od 8 giorni cominciarono a modificarsi e cioè:

Sull'agar; si formava una patiua giallo-grigiastra, secca, a contorni irregolari, spesso dentellati. Sulla patina quà e la spuntavano dei dischetti a centro più sollevato, che divenivano sempre più bruni coll'invecchiare della cultura (vedi figure a pag. 208).

Lo stesso sviluppo si ebbe nelle culture di sangue.

Stemperata un po' di cultura in acqua sterile, si prepararono dei vetrini, colorandone con bleu di metilene alcuni e con fucsina altri, differenziando leggermente con alcool assoluto.

Vennero notati dei miceli a più articoli, sottili la maggior parte, qualcuno poco più grosso, con spore ovalari, brunastre, applicate alle estremità a ciuffetti di 3-5 in media, identificabile facilmente collo sporotrichum Beurmanni.



Filamenti e spore dello Sporotrichum (Oculare n. 3 - obb. n. 9 Kor.).

Siero-reazione. È riuscita positiva fino alla proporzione di 1: 300.

Successivamente si sono rifatte le colture nel substrato del Sabouraud, con eguali risultati, però hanno assunto uno sviluppo più rigoglioso, e una più marcata pigmentazione bruna.

Prove biologiche: Si iniettò nella cavità peritoneale di due cavie del pus. Vennero sacrificate alla fine della 4ª settimana e si trovò il peritoneo e gli organi toraco-addominali perfettamente lisci e normali.

Ho cominciate delle ricerche nei topi, iniettando del liquido di cultura in alcuni, ed in altri del pus diluito in acqua sterile. In un'altra serie di esperimenti, dò, commisto al vitto, del pus e del liquido di cultura.

Ho visto morire dei topi a cui avevo iniettato nella cavità peritoneale del pus o delle culture, alla distanza di poche ore e il peritoneo si è trovato ricoperto di fibrina ed intensamente iniettato. Del resto le ricerche sono troppo recenti perchè possa trovare delle forme sperimentali di sporotricosi.

Venne così posta la diagnosi :

« Sporotricosi setticemica, a forma anemizzante, con decorso febbrile ».

La possibile associazione con la tubercolosi venne esclusa per la prova biologica negativa. Nessuno dei casi pubblicati in Francia è complesso quanto il presente ed infatti trovo : a decorso febbrile per due mesi, un caso del Brodier; a forma setticemica un caso del Widal; cachetizzante ed osteo articolare un caso del Beurmann e osteo-articolare uno del Bloch. Il caso presente raccoglie tutte queste particolarità.

***

La prognosi delle infezioni sporotricosiche, si suole fare buona, quando s'interviene a tempo con energica cura iodica (4-6 gr. di ioduro di potassio a pozioni).

E infatti dai pochi casi pubblicati, e che ho accuratamente raccolti; si conta solo un esito letale comunicato dal Beurmann nel 1909.

Il nostro ammalato, è stato sottoposto nei primi tempi della sua degenza qui, a cura mercuriale e poi ad iniezione iodo-iodurate, ma non ne risentì vantaggi apprezzabili.

Il De Beurmann, il Landouzy; ecc... affermano che la sporotricosi si aggrava lentamente anche curata con preparati iodici o mercuriali, per eventuale diagnosi di sifilide o tubercolosi, perchè le dosi di iodio adoperate, sono insufficienti ad agire ed il mercurio inopportuno. Dal 10 settembre nel nostro ammalato si è cominciata la cura consigliata, ma date le condizioni molto deteriorate dell'infermo e la marcata anemia non so quali utili effetti si potranno sperare. Però da circa una settimana lo stato di nutrizione è migliorato, la temperatura serotina che da 11 mesi si manteneva subfebbrile (37,5) resta sotto i 37°, nessuna nuova localizzazione si è avuta, e subbiettivamente l'infermo afferma di notare un discreto miglioramento caratterizzato da aumento dell'appetito e delle forze. Un progressivo miglioramento si notava fino al novembre scorso. tanto che l'infermo manifestava il desiderio di lasciare per qualche ora il letto, e si faceva lieto il prognostico. In queste condizioni lo lasciai, sono informato però che attualmente la malattia ha ripreso con violenza e l'ammalato peggiora.

***

Le sporotricosi sono affezioni dovute a funghi patogeni, gli « sporotricha », di cui i botanici descrivono un centinaio di varietà, saprofiti di vegetali.

Beurmann, Ramond e Gougerot, per i primi nel 1903 e nel 1906, additarono come agente di alcune lesioni cutanee, morfologicamente delle forme pitiriasiche, tricofitoidi, di cherion, una varietà di questi ifomiceti, che venne chiamato lo « Sporotrichum Beurmanni ».

Studi ulteriori sperimentali, degli stessi autori, sui ratti, topi e cani e pubblicati nel 1908 dimostrarono la possibilità di provocare, secondo la dose di cultura iniettata e la resistenza dell' animale, due tipi di lesioni, uno cronico con osteiti, osteo-artriti del tutto simili alle forme tubercolari e sifilitiche, e un secondo setticemico di diversa gravità, di cui distinguono tre forme: iperacuta, acuta, granulia disseminata. Trovavano in oltre sulle Alpi, tre varietà di sporotrichi saprofiti di vegetali, non virulenti, ma che lo divenivano dopo successivi passaggi nei ratti.

Non molto dopo la conoscenza di questi studi importanti, Sicard, e quasi contemporaneamente il Brocq comunicavano due forme morbose nell'uomo, caratterizzate da numerose gomme sottocutanee e da osteiti delle tibia, e dovute allo « Sporotrichum Beurmanni ».

Da allora, quantunque gli autori siano concordi nell' affermare molto più frequente di quanto si crederebbe tale infezione nell'uomo, sono venute delle comunicazioni poco numerose, ma che hanno ben definita questa forma morbosa. Widal e Weil, trovano una vera setticemia sporotricosica in un uomo con presenza del parassita nel sangue, localizzazioni disseminate gommose in noduli molto confluenti e osteite della tibia.

Sicard e Descamps, sempre nel 1908 descrivono una forma a localizzazioni bilaterali simmetriche e regolari. Brodier e Fage un'altra nodulare disseminata a forma febbrile: il Caussade trova nel sangue di individui sporotricosici un potere opsonico superiore al normale e un indice superiore all'unità.

Widal e Abrami propongono la siero-diagnosi che si manifesta positiva negli sporotricosici fino alle proporzioni di 1.500, e il De Beurmann, Ramond, Gougerot e Vautier, studiano comparativamente il comportamento della sporo-agglutinazione, in individui con infezione in atto e guariti da uno a tre anni. Trovano la reazione negativa negli ultimi, positiva nella proporzione di 1 : 60; 1: 80 nei secondi e positiva fino alle alti proporzioni di 1.300: 1.500 negli ammalati in atto. Propongono dopo queste conclusioni, la possibilità di una diagnosi retrospettiva.

Inoltre asseriscono che il parassita si trova allo stato saprofitico, in individui guariti, nel muco-bucco-faringeo, da cui ottenevano culture positive.

Iosset e Moure, descrivono il lungo esodo doloroso di un infermo, che portò in giro per tre anni una osteomielite della tibia, sopportò quattro interventi chirurgici, e alla fine, diagnosticata come sporotricosi per la sporo-agglutinazione e la fissazione del complemento, guarì rapidamente colla terapia jodica.

Nel 1909, il Ramond, nota il primo caso di sporotrico-tubercolosi, un secondo poco dopo il Tremoliers e il Landouzy mentre Blumo Bloch pubblicava la prima localizzazione osteo-articolare (sterno-claviolare destra), e poi Beurmann e Gougerot un secondo caso che ebbe esito letale.

Il Moure, all'Hôtel Dieu di Parigi, comunica una forma sporotricosica localizzata e un'altra il Beurmann dovuta ad una puntura accidentale con una scheggia di berberi.

Una facilitazione diagnostica viene proposta intanto dal Pautrier e Lutembacher mediante la subcuti-reazione.

Inoltre, osservano nella sporotricosi eosinofilia locale e generale variabile dal 2 al 6,5 %. Nel 1910, Janselme descrive una forma caratterizzata da irite, impossibile a differenziare dalla luetica, da gomme del testicolo ed epididimo e da varie esostosi.

L'agente specifico era uno « sporotricha » che differisce per parecchi caratteri da Beurmanni, e lo chiama varietà Ianselmei. Dà culture più doviziose e microscopicamente si presenta di grandezza più considerevole, con spore sferiche e brunastre che formano dei ciuffi meno ricchi. Più tardi descrive un secondo caso, dovuto alla stessa varietà descritta, però a forma localizzata e causato da un morso di ratto. Enumera quattro varietà di questo parassita, riconosciute patogene nell'uomo, e cioè: Beurmanni, Gougeroti, Janselmei, Bombycinum.

Gougerot così descrive e divide le localizzazioni sporotricosiche: distingue tre forme cliniche:

1° forme cutanee-dermiche.

2° gomme localizzate e linfangioiti gommose con o senza ulcera iniziale.

3° localizzazioni extracutanee, mucose, muscolari, ossee, sinoviali, ecc.

Secondo la ripartizione delle lesioni, vi sono delle forme disseminate: gomme o ascessi, e delle localizzate linfangioitiche, primitive e secondarie.

Secondo l'aspetto delle lesioni, ve ne sono a grossi ascessi ulcerose, sifiloidi, tubercoloidi, ectimatiformi, rupioidi, tricofitoidi.

Secondo l'evoluzione, vi sono delle forme ad inizio lento, insidioso, altre ad inizio rapido, ed altre con forti remissioni: alcune durano pochi giorni, altre degli anni. Quando le gomme sono disseminate, lo sono senza alcun ordine. Per la localizzazione loro possono essere epidermiche, dermiche, mucose, mammarie, muscolari, ossee, laringee, ecc.

Di solito queste lesioni sono indolore, ed hanno un andamento torpido, cronico, senza influire troppo sullo stato generale. Solo in casi rari, si può avere la forma anemizzante e quella cachetizzante. Il decorso è quasi sempre apiretico.

La prognosi, in generale è buona, però sono facili le ricadute per il permanere del parassita nei follicoli tonsillari. Più grave è la forma mucosa, specie del laringe.

Ricerche di laboratorio:

Il pus delle gomme e ascessi sporotricosici, è grigio-giallastro omogeneo, denso e lasciato a se stesso, in una provetta, mantiene a lungo inalterati tali caratteri. Microscopicamente vi si nota l'assenza di microbi e una formula citologica costituita da polinucleati non molto alterati e da macrofagi.

Difficilmente si riesce a trovarvi il parassita, però vi si possono trovare le spore, ovoidi più colorate alle estremità.

Culture: Il pus si può seminare su tutti i mezzi, ma è da preferirsi quello del Sabouraud:

acqua	gm.	1000
peptone	»	10
glucosio. . . .	»	40
gelosio	»	18

Bisogna spandere molto pus, essendo questo scarso di parassiti. Si lasciano le culture a temperatura di laboratorio, non incappucciate, e verso il 6-7° giorno si notano in gelatina dei piccoli dischi, sollevati che mandano sottili tentacoli laterali, e diventano sempre più bruni,

Per la sporo-agglutinazione si procede così: si stempera un po' di cultura in poche gocce di soluzione fisiologica, si mescola in un mortaio, si diluisce convenientemente e si filtra su carta Chardin per separare i miceli. Si controlla al microscopio la diluizione delle spore, regolandosi che non sieno troppo ammassate non potendosi allora giudicare dell'agglutinazione. Con questa soluzione madre, si potranno ottenere diluizioni ad $^1/_{10}$, $^1/_{100}$, $^1/_{300}$. Si osserva a luce intensa dopo circa mezz'ora. Hanno valore le agglutinazioni da $^1/_{100}$ in sù.

Si può pure praticare la reazione di fissazione che riesce positiva.

Subcutireazione: La soluzione da iniettare si prepara così: si stempera la cultura e si filtra come per la siero-reazione, si tiene 24 ore a basse temperature, col contaglobuli si controlleranno le diluizioni, preferendo quella in cui si contano 20-40 spore per quadrato. Indi si divide in apposite ampolline che si chiudono alla lampada e si sterilizza per 2 ore a 120° in autoclave.

Si inietta una goccia di liquido così ottenuto nel derma o 10 gocce nell'ipoderma. Dopo 24 ore si nota una papuletta quanto una lenticchia rossa, che si mantiene 7 o 8 giorni, negli sporotricosici, e se si è iniettato sottocute, si palperà un nodulo quanto una avellana, dura, indolente. Queste reazioni sono negative negli individui sani e appena accennate nelle tricofizie suppurate.

Autoriassunto.

L'A. riferisce di un infermo che da 11 mesi presentava una forma di flogosi subcronica, caratterizzata da localizzazioni a tipo gommoso, isolate e confluenti in gran numero, in varî tessuti: dermo-epidermiche, sottocutanee, muscolari, osteo-periostee, osteo-articolari.

Le epidermiche erano morfologicamente delle forme pitiriasiche.

Le gomme sottocutanee si iniziavano subdolamente, assumevano il volume da un cece ad una avellana, dure, indolenti, a limiti indistinti, a superficie irregolare, poco aderenti ai tessuti circostanti, non alla pelle che si manteneva lungamente normale. Seguiva o *restitutio ad integrum* parziale, poichè rimaneva una infiltrazione

periferica che costituiva un *locus minoris resistentiae* per successive localizzazioni del processo; o, più di frequente, una fluidificazione cupuliforme, con aderenza alla cute che si ulcerava. Fuorusciva pus denso, grigio-giallastro che lasciato a sè lungamente, in una provetta, si manteneva omogeneo. Si stabiliva un tramite fistoloso che guariva lentamente e con cicatrice morbida, liscia, poco infiltrata alla periferia, aderente al centro, violacea.

Quando molte di tali gomme confluivano, si formavano vasti ascessi.

Le numerose localizzazioni ossee ed osteo-articolari, provocavano delle necrosi o delle forme di carie, indolente, non sanguinante alla specillazione, con tramiti rivestiti da granulazioni di cattivo aspetto. L'infermo per tutto il decorso della malattia aveva avuto febbre serotina intorno ai 38°, iniziantesi con lievi brividi di freddo. Non presentava alterazioni apprezzabili degli organi toraco-addominali. Pleiadi ganglionari agli inguini, rotondeggianti e appiattite, indolenti, spostabili fra loro e sui tessuti circostanti. Era fortemente anemico; si contavano 1.400.000 emazie, 8000 leucociti con percentuale del 4 % di eosinofili - Hb = 56, V - Gl = 2.

Il pus costituito da polinucleari abbastanza ben conservati e da macrofagi che inglobavano delle spore a spola, con un orlo ialino e i poli più colorati dai comuni colori di anilina.

Le culture di pus e di sangue lasciarono sviluppare le caratteristiche forme di *sporotrichum* Beurmanni. La sporo-agglutinazione fu positiva fino alla proporzione di 1:400. La prova biologica nelle cavie fece escludere la possibile associazione colla tubercolosi. La cura intensiva jodica diede un rapido e notevole miglioramento (scomparsa della febbre, miglioramento dello stato generale, nessuna ulteriore localizzazione), mentre si è mostrata inattiva in seguito e il malato cachettico all'inizio di essa, segue una china infausta.

BIBLIOGRAFIA.

1. Letulle et Debre. *Sporotrichose de la peau et des muqueuses.* Gazette des hôpit., 1908, p. 305.
2. Beurmann et Gougerot. *Sporotricosi del laringe.* Gaz. des hôpit., 1908, p. 1686
3. Yosset-Moure. *Sporotrichose du tibia ayant simulé une ostéomyelite chronique.* Gaz. des hôp., 1908, p. 1687.
4. Beurmann et Gougerot. *Sporotrichoses cutanées et sous-cutanées.* Ann. de dermat. octobre, nov., déc. 1906.
5. Widal et Weil. *Sporotrichose gommeuse disséminée,* etc. Gazette des hôpitaux, 1908, p. 847.
6. Beurmann, Ramond, Gougerot, Varutier. *Diagnostic rétrospective de la sporotrichose pour la sporo-agglutination.* Gaz. des hôpit., 1908, p. 955.
7. Brodier et Fage. *Sporotricosi nodulare disseminata a forma febbrile.* Gaz. d. hôpit., 1908, p. 919.
8. Caussade. *Opsonine e sporotricosi.* Gaz. des hôpit., 1908, p. 920.
9. Sicard et Descamps. *Sporotricosi a localizzazioni simmetriche, bilaterali e regolari.* Gaz. des hôpit. 1908, p. 885.
10. Gougerot. *Forme cliniche della sporotricosi.* Gaz. des hôpit., 1908, n. 44 e 47.

11. Beurmann. *Sporotricosi sperimentale nel cane.* Sem. méd., 1908, p. 396.
12. Sicard. *Gomme sporotricosiche multiple e periostite della tibia.* Semaine méd., 1908, p. 286[3].
13. Brocq. *Sporotricosi gommosa.* Sem. méd., 1908, p. 286[3].
14. Landouzy. *Sporotricosi ipodermica di De Beurmann.* Presse méd., n. 89, anno 1909.
15. Beurmann. *Sporotrichose faciale dermique et ganglionnaire.* Soc. méd. des hôpit., in Sem. méd., 12 Mai 1908, p. 226[3].
16. Stein. *Un cas de sporotrichose de De Beurmann.* Soc. méd. des hôpit., in Sem. méd., 1909, p. 298[2].
17. Brissaud, Yoltrain et Weil. *Eosinophilie sanguine...* Soc. de Biol., in Sem. méd., 1909, p. 117[1].
18. Beurmann. *Sporotrichose dermique ulcéreuse lacalisée...* Soc. méd. des hôpit., in Semaine méd., 1909, p. 347[2].
19. Saint-Girous. *Ulcération de l'avant-bras et ostéite du cubitus.* Semaine méd., 1909, p. 347[3].
20. Pautrier et Lutembacher. *Sub-cuti réactions obtenues chez deux sporotrichosiques.* Soc. de Biol., in Semaine méd., 1909, p. 335[2].
21. Beurmann. *Sporotrichose cachectisante mortelle.* Soc, méd. des hôpit., in Sem. méd., 1909, p. 263[1]. Voir Sem. méd., 1909, 376[1].
22. Ramond. *Sporotricho-tuberculose.* Soc. méd. des hôpit., Sem. méd., 1909, p. 204[2].
23. Tremoliérrs. *Sporotrichose à forme mixte chez une diabétique.* Semaine méd., 1909, p. 204[3].
24. Blanchetière et Gougerot. *Note sur la composition chimique et les endotoxines du Sporotrichum B.* Semaine méd., 1909, p. 360[3].
25. Yosset-Moure. *Adénite sporotrichosique.* Sem. méd., 1909, p. 47[2].
26. Morax. *La sporotrichose de l'appareil visuel.* Ann. d'Oculist., Mai 1909.
27. Matruchot. *Sur un nouveau groupe de champignons pathogènes agents de sporotrichoses.* Académie des Sciences, in Sem. méd., 1910, p. 117[1].
28. Jeanselme. *Chancres sporotrichosiques des doigts consécutifs à la morsure d'un rat.* Société méd. des hôpitaux 1910, in Sem. méd., p. 372[1]. Voir Semaine méd., 1910, p. 298[1].
29. L. Hektoen. Prima Riunione dei batteriologi americani in New-Haven (27-30 dic. 1899). Rif. in Centralblatt für Bakteriologie, ecc., XXVII, 1900, p. 682.
30. Morax. 35ª Riunione della Società tedesca di oftalmologia in Heidelberg, 5, 6 e 7 agosto 1908. Rif. in Centralblatt für Bakteriologie, ecc., XLII, 1909, p. 574.
31. Foulerton. *On the morphologie and pathogenie of Sporothricum Schenkii.* Transact. of the pathol. Soc. of London, LII, n. 31.
32. C. E. Sensen e A. Kirboe. Ugeskrift for Laeger. Copenhagen, n. 11, 17 marzo 1910, p. 305.
33. Jeanselme e Chevalier. *Sporotrichose à foyers multiples.* Société médicale des Hôpitaux de Paris (Seduta del 19 giugno 1910).
34. De Beurmann e Gougerot. *Sporotrichosis.* F. Alcan, 1911.
35. Schenck B. R. John Hopkins Hospital's Bull., IX, 286.
36. Brayton A. W. Indianapolis Med. Journal, XVIII, 272.
37. Hektoen and Perkin. Journ. Experiment. Medicine, V, 77.
38. Burlew. South California Prac., gennaio 1909.
39. R. L. Sutton. The Journal of the Amer. Med. Assoc., LV, n. 12, 17 sett. 1910.
40. Stelwagow. *Diseases of the Skin.* 1910, Philadelphia, W. B. Saunders Company, p. 1119.
41. Pusey. Journ. cutan. diseases, XXVIII, 1910, p. 352.
42. Hyde e Davis. Journ. cutan. diseases, XXVIII, 321.
43. R. L. Sutton. The Journ. of the Amer. Med. Associat., LV, n. 26, 24 dic. 1910.

III.

Istituto di Patologia speciale chirurgica della R. Università di Bologna
diretto dal Prof. ALFONSO POGGI

Le modificazioni morfologiche del sangue nella narcosi eterea e nella cloronarcosi

Ricerche comparative sperimentali per il Dott. AURELIO POGGIOLINI.

(*Continuazione e fine, vedi fasc. 3*).

Riassunto delle esperienze.

Dalle nostre ricerche sperimentali risultano evidenti, tanto in seguito alla cloro quanto all'eteronarcosi, modificazioni del numero dei globuli bianchi e della formola leucocitaria e si sono pure trovate modificazioni, risguardanti il tasso emoglobinico, il numero e la struttura dei globuli rossi.

Riguardo al *numero dei leucociti* le nostre esperienze dimostrano una leucocitosi in entrambi i metodi di narcosi. Questa leucocitosi che per il *cloroformio* è già evidente 24 ore dopo la *prima narcosi*, può durare da 4 (coniglio VIII) a 12 giorni (coniglio V); la sua intensità massima può variare fra 21,750 (coniglio VI) e 33,790 (coniglio I) g. b. per mmc.; essa raggiunge il massimo di intensità dopo un numero di giorni, variabile da 3 (coniglio VIII) a 10 giorni (coniglio V); non ha un decorso regolare, presentando ampie oscillazioni in aumento e in diminuzione, tanto che non si può constatare un carattere costante di simiglianza fra le curve leucocitarie dei vari conigli (grafiche 7, 8, 10, 12). Tale irregolarità persiste anche *dopo le narcosi successive alla prima*, alle quali segue sempre una leucocitosi, talora più marcata di quella consecutiva alla prima narcosi (conigli V, VI, VII, IX e grafiche 7, 8, 10, 12) spesso evidente nelle prime 24 ore, talora preceduta da un lieve aumento del numero dei globuli bianchi, che non oltrepassa i limiti normali (coniglio VI dopo la terza narcosi, grafica 8), o da una vera e propria diminuzione per 24 ore, come nei conigli VI e VII (grafiche 8 e 10).

Nella *narcosi eterea* si hanno pure fatti simili e la leucocitosi dopo la *prima narcosi* può essere appena accennata (coniglio III), oppure marcatissima (58,900 g. b. per mmc. nel coniglio II), qualche volta preceduta per 24 ore da un lieve aumento nei limiti normali (conigli III e V, grafica 2) e qualche volta da una diminuzione del numero dei leucociti rispetto al limite prenarcotico (coniglio VI, grafica 4); la sua durata varia fra 1 (coniglio III) e 5 giorni (coniglio IV) e nell'evoluzione non presenta niente di caratteristico. Così pure in seguito *alle narcosi successive alla*

prima nulla di caratteristico e di costante si osserva, se si eccettui l'aumento *abnorme*, costante, del numero dei globuli bianchi, talora preceduto anche da diminuzione di esso per 24 ore (grafiche 1, 2, 4, 5).

Crediamo inutile esporre più estesamente quanto risulta con assoluta precisione dai quadri e dalle grafiche.

Dove abbiamo trovato alcuni reperti caratteristici e, fino ad un certo punto, costanti è nella *formula leucocitaria, tanto per l'etere quanto per il cloroformio*; senza riportare i dati esatti delle variazioni percentuali delle singole forme di leucociti, dobbiamo far notare un fatto che risulta evidente dalle nostre grafiche (3, 6, 9, 11) e cioè le variazioni profonde della formola leucocitaria sopratutto per quanto riguarda il rapporto numerico reciproco dei linfociti e dei polinucleati neutrofili: si osserva che all'aumento, molte volte considerevole, degli uni corrisponde spesso una altrettanta diminuzione degli altri, tanto che dalle grafiche si rileva l'impressione che esista un antagonismo completo fra queste due forme; un altro fatto poi risulta evidente, cioè la mancanza di ogni regola in queste profonde modificazioni della formola leucocitaria, poichè, ad esempio, nello stesso periodo di osservazione in alcuni casi si osserva prevalenza di linfociti, in altri prevalenza di polinucleati neutrofili e ciò tanto per l'etere quanto per il cloroformio; non costante è invece il rapporto che esiste fra le variazioni dei mononucleati grandi e delle mastzellen, tuttavia si può notare un certo parallelismo fra le variazioni di queste due forme e fra le variazioni di queste e quelle dei polinucleati neutrofili, cosicchè l'aumento e la diminuzione dei mononucleati grandi e dei polinucleati basofili spesso si corrispondono fra loro e spesso coincidono con aumento e rispettivamente diminuzione dei polinucleati neutrofili; ripeto però, che anche per questo fatto, il quale per esempio nelle prime 24 ore dopo la prima narcosi si può osservare in 6 su 9 conigli cloroformizzati (I, II, III, VI, VII, IX) e in due soli su 7 eterizzati (II, V), non esiste una regola fissa; la irregolarità persiste, per quanto sia costante l'antagonismo fra le variazioni dei linfociti e quelle dei polinucleati neutrofili, anche dopo *le narcosi successive alla prima e durante tutto il decorso della leucocitosi*, nel quale si susseguono alternative di aumento e di diminuzione delle singole forme di leucociti, anche sopra e rispettivamente sotto il limite prenarcotico, sempre senza ordine fisso.

Giova notare ancora che la linfocitosi e la polinucleosi (attribuendo a questi termini il significato di prevalenza dei linfociti e dei polinucleati, rispetto al limite prenarcotico, poichè, come si è detto, non è ancora stabilito con precisione quale sia normalmente il rapporto percentuale fra le varie forme di leucociti nel coniglio), quando esistono, sono indipendenti dal numero delle narcosi e possono essere riscontrate in principio, nel mezzo e alla fine della leucocitosi.

Le nostre esperienze nulla di speciale dimostrano per ciò che riguarda i mielociti e i polinucleati eosinofili i quali sono sempre stati scarsi o mancanti; costantemente negativa è stata la ricerca dei leucociti sudanofili impiegando il metodo della colorazione vitale; invece i polinucleati basofili non sono quasi mai mancati dopo le narcosi, anzi talora hanno raggiunto un tasso abbastanza elevato (massimo 28.59 % nel coniglio VII cloroformizzato, graf. 11 e 13.78 % nel

coniglio VII eterizzato graf. 6) e ciò sta in contrapposto coi reperti di tutti gli altri osservatori.

Passando ora a trattare dei *globuli rossi* e dell' *emoglobina* (v. grafiche 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 12), dobbiamo anche qui ammettere, come per i leucociti, che tanto nella narcosi eterea quanto nella cloroformica non esiste una regola assoluta riguardo alle loro variazioni quantitative, nè un rapporto costante fra queste e il tempo trascorso dalla narcosi, tanto dopo la prima, quanto dopo le successive. Così, per esempio, su 9 animali cloroformizzati in 6 (III, IV, VI, VII, VIII, IX) è avvenuto un aumento del numero dei globuli rossi nelle prime 24 ore dopo la narcosi, fino di 1,502,000, negli altri 3 diminuzione, massimo di 1,182,000; parimenti fra i conigli eterizzati in 3 su 7 casi si è avuto aumento (massimo di 2,000,000) nelle prime 24 ore dopo la prima narcosi mentre negli altri 4 (I, V, VI, VII) diminuzione (massimo di 2,000,000) del numero delle emazie; in generale però si può dire che *nelle prime 24 ore dopo la prima narcosi* si ha *nella cloroformica* un predominio dell'aumento del numero dei globuli rossi; mentre in *quella eterea* l'aumento e la diminuzione hanno presso a poco frequenza uguale. Per quanto riguarda il tasso emoglobinico si può dire che in generale all'aumento dei globuli rossi corrisponde un aumento dell'emoglobina e viceversa, ma anche questo fatto è ben lontano dal presentare una costante regolarità, poichè in molti casi si hanno reperti assolutamente opposti, come si vede chiaramente nel VII coniglio eterizzato (graf. 5) durante quasi tutto il decorso della leucocitosi.

Per quanto si riferisce al rapporto fra evoluzione della leucocitosi e variazioni quantitative dei globuli rossi e dell'emoglobina, possiamo dire. che esse subiscono sempre ampie e brusche oscillazioni in alto e in basso, anche rispettivamente sopra e sotto il limite prenarcotico: con ciò si può concludere che anche sotto questo aspetto manca ogni regola; tuttavia bisogna notare un fatto e cioè che il numero dei globuli rossi e il tasso dell'emoglobina, prescindendo dalle suddette oscillazioni, tendono a rimanere qualche volta al disopra o al disotto del limite prenarcotico per tutto il decorso della leucocitosi (grafiche 7 e 8).

Solo in casi rarissimi si è notato iperglobulia (coniglio IX, cloroformizzato) e ipoglobulia (coniglio II cloroformizzato e I-VII eterizzati); l'iperglobulia del IX cloroformizzato e l'ipoglobulia del VII eterizzato si accompagnano ad un elevatissimo tasso emoglobinico (grafiche 5 e 12) mentre il livello, assai alto, di questo, che si osserva nei conigli VII e VIII cloroformizzati, non si accompagna nè a difetto nè ad eccesso delle emazie, rispetto ai limiti normali.

Un'altra circostanza degna di nota è che quando il tasso emoglobinico raggiunse un livello così elevato (100-115 %), nel VII coniglio eterizzato si riscontrarono alterazioni cromatiche e strutturali dei globuli rossi, che del resto non sono mai state osservate altre volte in nessun coniglio eterizzato; nei cloroformizzati tali alterazioni aumentarono d'intensità, essendo sempre più o meno evidenti in tutti gli animali sottoposti a narcosi cloroformica.

Non furono mai osservate emazie nucleate e a contenuto cromatico.

Modificazioni più estese e maggiormente evidenti della formola non è dato osservare dopo *narcosi profonde ripetute a brevissimo intervallo di tempo* (pochi minuti).

Narcosi eterea. — **Esame del sangue.**

Data dell'esame	Globuli rossi	Emoglobina	Leucociti	Linfociti	Mononucleati grandi	Polinucleati			Mielociti	Colorazione vitale
						Neutrofili	Eosinofili	Basofili		
Coniglio I.										
1° - 27 settembre 1908, ore 17 Avanti la narcosi	5,766,000	70	9,300	60.09	2.46	32.54	1.47	3.44	..	Negativa.
27 settembre 1908, ore 17 Narcosi eterea	..	..	..	..	..	..	..	..	..	
2° - 28 settembre 1908, ore 18	4,898,000	65	54,560	..	..	..	..	..	..	Id.
3° - 29 id. » 18	5,456,000	80	32,400	..	..	..	..	..	..	Id.
4° - 30 id. » 17	3,782,000	65	6,200	72.54	2.65	24	..	0.81	..	Id
1 ottobre 1908 » 17 2ª Eteronarcosi	..	..	..	..	..	..	..	..	..	
5° - 2 ottobre 1908, ore 16	4,836,000	40	35,960	71.11	..	15.56	..	13.33	..	Id.

Segue *Narcosi eterea.* — Esame del sangue.

Data dell'esame	Globuli rossi	Emoglobina	Leucociti	Linfociti	Mononucleati grandi	Polinucleati			Mielociti	Colorazione vitale
						Neutrofili	Eosinofili	Basofili		
Coniglio II.										
1° - 1 ottobre 1908, ore 18 . .	4,216,000	60	7,750	62.56	7.37	30.37	..	..	..	Negativa.
2 id. » 18 . . Eteronarcosi	..	..	..	..	..	..	..	..	..	
2° - 3 ottobre 1908, ore 17 . .	4,402,000	85	58,900	52.75	14.96	30.70	..	1.59	..	Id.
3° - 4 id. » 16 . .	5,828,000	85	23,250	59.49	10.12	30.39	..	..	..	Id.
4° - 5 id. » 15 . .	5,394,000	80	49,600	49.52	1.84	46.84	..	..	1.80	Id.
5° - 6 id. » 16 . .	5,410,000	60	10,850	53.63	..	46.37	..	..	..	Id,
6° - 7 id. » 16 . .	4,340,000	85	7,750	59.64	4.49	31.49	..	4.36	..	Id.
8 id. » 15 . . 2ª Eteronarcosi	..	..	..	..	..	..	..	..	..	
7° - 9 ottobre 1908, ore 15 . .	4,495,000	50	20,150	72.72	6.06	18.19	..	3.03	..	Id.

Segue *Narcosi eterea.* — Esame del sangue.

Data dell'esame	Globuli rossi	Emoglobina	Leucociti	Linfociti	Mononucleati grandi	Polinucleati			Mielociti	Colorazione vitale
						Neutrofili	Eosinofili	Basofili		
Coniglio III.										
1° - 2 ottobre 1908, ore 10 . .	3,689,000	80	6,200	65.70	3.64	27.72	..	2.94	..	Negativa
3 id. » 10 . . Eteronarcosi	..	..	..	..	..	..	..	..	..	
2° - 4 id. » 10 . .	5,208,000	80	10,850	65.45	12.74	12.72	..	9.09	..	Id.
3° - 5 id. » 10 . .	5,900,000	75	13,150	56.60	3.77	28.30	..	11.33	..	Id.
4° - 6 id. » 10 . .	4,340,000	80	7,750	73.13	..	17.92	..	8.95	..	Id.
7 id. » 10 . . Eteronarcosi	..	..	..	..	..	..	..	..	..	
5° - 8 id. » 10 . .	4,836,000	80	9,300	87.26	1.05	9.46	..	2.23	..	Id.
6° - 9 id. » 10 . .	4,650,000	80	31,000	66.65	8.94	19.51	..	4.90	..	Id.

Narcosi eterea. — Esame del sangue.

Globuli rossi	Emoglobina	Leucociti	Linfociti	Mononucleati grandi	Polinucleati			Mielociti	Colorazione vitale
					Neutrofili	Eosinofili	Basofili		
Coniglio IV.									
5,897,000	75	9,300	42.86	3.36	43.69	..	10.09	..	Negativa
1ª eteronarcosi									
6,091,000	90	17,050	52.25	..	47.75	..	..	..	Id.
6,200,000	90	35,650	71.13	4.12	23.72	1.03	..	..	Id.
6,076,000	80	4,650	60.64	..	34.20	..	5.16	..	Id.
6,124,000	60	7,750	51.72	2.58	39.65	..	6.05	..	Id.
6,200,000	70	19,374	82.60	4.36	13.04	..	..	..	Id
5,100,000	80	9,300	70.00	..	30.00	..	..	..	Id.
4,426,000	70	7,130	17.44	..	73.62	..	8.94	..	Id.
2ª eteronarcosi									
5,673,000	55	10,850	17.77	..	77.77	..	4.46	..	Id.
4,712,000	75	15,500	46.15	..	46.15	..	7.70	..	Id.
5,425,000	70	40,300	46.00	..	50.67	..	3.33	..	Id.
5,673,000	50	17,000	44.44	..	47.22	..	8.34	..	Id.
5,363,000	75	17,825	27.27	..	66.66	..	6.07	..	Id.
4,937,000	65	27,350	26.73	..	68.31	..	4.96	..	Id.
4,650,000	60	10,075	60.00	2.85	29.52	..	6.68	0.95 basofili	Id.
4,836,000	75	7,300	64.59	5.88	17.64	..	11.89	..	Id.

Gli esami furono eseguiti ogni 24 ore e alla distanza di 24 ore dalle narcosi.

Segue *Narcosi eterea.* — Esame del sangue.

Globuli rossi	Emoglobina	Leucociti	Linfociti	Mononucleati grandi	Polinucleati			Mielociti	Colorazione vitale
					Neutrofili	Eosinofili	Basofili		
				CONIGLIO V.					
6,045,000	90	5,225	63.75	3.75	30.00	..	1.25	1.25 neutrofili	Negativa
1ª eteronarcosi									
4,061,000	95	9,975	62.22	4.45	31.11	..	2.22	..	Id.
2ª eteronarcosi									
3ª eteronarcosi									
4ª eteronarcosi									
5,100,000	85	15,500	70.65	1.08	25.00	1.08	2.19	..	Id.
5,456,000	85	7,750	74.79	..	22.76	..	2.45	..	Id.
6,200,000	85	8,525	56.42	..	39.10	..	4.48	..	Id.
5,208,000	85	3,875	66.37	..	32.65	..	0.98	..	Id.
5,500,000	75	23,250	64.67	..	33.33	..	2.00	..	Id.
4,900,000	75	37,200	61.21	..	31.64	..	7.15	..	Id.
5ª eteronarcosi									

Segue *Narcosi eterea.* — **Esame del sangue.**

Globuli rossi	Emoglobina	Leucociti	Linfociti	Mononucleati grandi	Polinucleati			Mielociti	Colorazione vitale
					Neutrofili	Eosinofili	Basofili		
Segue CONIGLIO V.									
6ª eteronarcosi									
5,090,000	55	23,870	79.26	1.88	18.86	..	..	..	Negativa
7ª eteronarcosi									
8ª eteronarcosi									
9ª eteronarcosi									
5,320,000	70	10,850	48.64	..	45.04	..	6.32	..	Id.
10ª eteronarcosi									
11ª eteronarcosi									
5,719,000	55	16,275	17.74	..	75.80	..	6.46	..	Id.
5,918,000	60	31,675	40.55	2.70	53.15	..	3.60	..	Id.

Gli esami furono eseguiti ogni 24 ore e alla distanza di 24 ore dalle narcosi. Le narcosi 3ª, 4ª; 5ª, 6ª; 7ª, 8ª, 9ª; 10ª, 11ª furono eseguite alla distanza di 24 ore fra loro; la 2ª e 3ª si succedettero dopo un brevissimo intervallo di tempo.

Segue *Narcosi eterea*. — Esame del sangue.

Globuli rossi	Emoglobina	Leucociti	Linfociti	Mononucleati grandi	Polinucleati			Mielociti	Colorazione vitale
					Neutrofili	Eosinofili	Basofili		
				CONIGLIO VI.					
6,417,000	80	4,650	68.28	..	25.39	..	6.33	..	Negativa
1ª eteronarcosi									
5,363,000	75	3,325	76.46	0.98	20.58	..	1.98	..	Id.
2ª eteronarcosi									
3ª eteronarcosi									
4ª eteronarcosi									
4,898,000	85	11,346	74.46	..	22.35	..	3.19	..	Id.
6,076,000	50	7,750	74.06	..	23.24	0.54	2.16	..	Id.
5,270,000	75	18,525	48.05	..	48.05	..	3.70	..	Id.
5,673,000	60	10,850	78.97	..	20.51	..	0,52	..	Id.
5,200,000	80	15,500	61.25	..	37.50	..	1.25	..	Id.
5,400,000	65	18,600	51.16	..	44.18	..	4.66	..	Id.
5ª eteronarcosi									

Segue *Narcosi eterea.* — Esame del sangue.

Globuli rcssi	Emoglobina	Leucociti	Linfociti	Mononucleati grandi	Polinucleati			Mielociti	Colorazione vitale
					Neutrofili	Eosinofili	Basofili		
				Segue CONIGLIO VI.					
6ª eteronarcosi									
5,340,000	85	14,800	87.01	..	12.34	..	0.65	..	Negativa
7ª eteronarcosi									
8ª eteronarcosi									
9ª eteronarcosi									
5,250,000	80	18,000	62.22	..	35.00	..	2.78	..	Id.
10ª eteronarcosi									
11ª eteronarcosi									
6,500,000	85	21,700	47.61	..	42.55	..	9.84	..	Id.
5,850,000	70	25,575	87.25	2.94	9.81	..	..	..	Id.

Gli esami furono eseguiti ogni 24 ore e alla distanza di 24 ore dalle narcosi. La 2ª e 3ª narcosi furono separate da brevissimo intervallo di tempo. Fra le narcosi 3ª, 4ª; 5ª, 6ª; 7ª, 8ª, 9ª; 10ª, 11ª trascorsero 24 ore.

Segue *Narcosi eterea.* — Esame del sangue.

Globuli rossi	Emoglobina	Leucociti	Linfociti	Mononucleati grandi	Polinucleati			Mielociti	Colorazione vitale
					Neutrofili	Eosinofili	Basofili		
CONIGLIO VII.									
5,766,000	90	6,200	52.63	0.95	38	..	8.42	..	Negativa
1ª narcosi eterea.									
5,270,000	85	22,470	35.40	1.24	55.90	0.63	6.83	..	Id.
6,076,000	80	28,675	53	3	37	..	7	..	Id.
5,325,000	95	26,350	73.57	1.42	20	..	5.01	..	Id.
5,394,000	90	17,820	77.55	..	12.92	..	9.53	..	Id.
3,937,000	100	4,650	68.71	0.62	26.31	..	4.36	..	Id.
4,960,000	110	9,300	60	1.34	24.88	..	13.78	..	Id.
2ª narcosi eterea.									
3ª narcosi eterea.									
4ª narcosi eterea.									
5,456,000	90	15,500	36.36	3.04	48.48	..	12.12	..	Id.
5,301,000	85	9,300	36.49	..	60.37	..	3.14	..	Id.
5,766,000	95	18,600	49.53	6.54	34.57	..	9.36	..	Id.
5ª eteronarcosi.									
6ª eteronarcosi.									
5,424,000	85	6,200	28.88	3.55	54.66	..	12.91	..	Id.

Gli esami furono eseguiti ogni 24 ore e alla distanza di 24 ore dalle narcosi. — La 5ª e la 6ª narcosi furono separate da brevissimo intervallo di tempo. Fra le narcosi 2ª, 3ª e 4ª trascorsero 24 ore.

Cloronarcosi. — Esami di sangue.

Data dell'esame	Globuli rossi	Emoglobina	Leucociti	Linfociti	Mononucleati grandi	Polinucleati		Mastzellen	Mielociti	Colorazione vitale
						Neutrofili	Eosinofili			
					Coniglio I.					
1° - 25 agosto 1908, ore 16. .	6,169,000	60	7,440	81.50	0.71	16.43	..	1.36	..	Negativa
26 agosto 1908, ore 16. . (Cloronarcosi)										
2° - 27 settembre 1908, ore 10	5,053,000	80	33,790	40.54	12.16	44.60	..	2.70	..	Id.
					Coniglio II.					
1° - 7 ottobre 1908, ore 10 .	4,567,000	50	10,850	46.95	4.32	42.65	..	6.08	..	Negativa
8 ottobre 1908, ore 10 . (Cloronarcosi)										
2° - 9 ottobre 1908, ore 17 .	3,384,400	60	15,500	39.13	4.34	44.94	..	11.59	..	Id.
3° - 10 ottobre 1908, ore 17 .	4,650,000	80	31,000	26.92	5.12	52.56	..	15.40	..	Id.

Segue *Cloronarcosi*. — Esami di sangue.

Data dell'esame	Globuli rossi	Emoglobina	Leucociti	Linfociti	Mononucleati grandi	Polinucleati		Mastzellen	Mielociti	Colorazione vitale
						Neutrofili	Eosinofili			
Coniglio III.										
1° - 1 ottobre 1908, ore 16 .	4, 123, 000	70	21, 700	53.62	11.59	23.20	..	11.59	..	Negativa
2 ottobre 1908, ore 18 . (Cloronarcosi)										
2° - 3 ottobre 1908, ore 17 .	5, 177, 000	50	31, 790	65.3	6.1	18.4	..	10.12	..	Id.
Coniglio IV.										
1° - 1 ottobre 1908, ore 10. .	3, 844, 000	70	7, 750	63.33	1.67	30	..	5	..	Negativa
3 ottobre 1908, ore 10. . (Cloronarcosi)										
2° - 4 ottobre 1908, ore 10. .	5, 456, 000	85	29, 450	50.79	14.28	28.59	..	9.34	..	Id.

Cloronarcosi. — Esami di sangue.

Globuli rossi	Emoglobina	Leucociti	Linfociti	Mononucleati grandi	Polinucleati		Mastzellen	Mielociti	Colorazione vitale
					Neutrofili	Eosinofili			
CONIGLIO V.									
6, 014, 000	70	9, 500	42	9	48.5	..	0.5	..	Negativa
Cloronarcosi.									
4, 991, 000	40	20, 400	51.8	3.82	33.68	..	6.88	..	Id.
4, 433, 000	70	2, 250	47.88	..	38 in rov. 1.49	3.82	5.63	..	Id.
5, 642, 000	75	9, 300	25.43	16	41.33	..	17.24	..	Id.
4, 743, 000	60	15, 500	18	1.95	66.37	..	13.68	..	Id.
5, 835, 000	70	12, 400	66	2	24	..	8	..	Id.
5, 500, 000	75	27, 900	52.12	2.12	40.42	..	5.34	..	Id.
5, 084, 000	65	12, 900	39.09	0.17	54.88	..	5.26	..	Id.
5, 146, 000	70	20, 150	55.72	..	30	..	14.28	..	Id.
5, 425, 000	80	10, 850	52.42	3.88	39.80	..	3.90	..	Id.
5, 600, 000	80	31, 000	32.81	2.25	44.53	1.56	18.85	..	Id.
5, 100, 000	85	17, 980	41.71	1.22	52.76	0.63	3.68	..	Id.
4, 980, 000	75	17, 000	..	..	..	..	..	..	Id.
5, 420, 000	80	9, 300	44.59	1.36	45.94	..	8.11	..	Id.
Cloronarcosi									
4, 805, 000	70	18, 000	48.85	3.05	38.93	1.52	6.87	0.78 eosin.	Id.
5, 610, 000	75	32, 550	50.48	2.47	40	..	7.05	..	Id.
4, 557, 000	75	14, 725	50.59	0.70	39.76	1.11	7.14	0.70 basof.	Id.
4, 810, 000	80	18, 600	69.07	3.09	21.64	2.06	4.14	..	Id.
5, 239, 000	75	13, 400	73.11	1.09	21.50	..	4.30	..	Id.

Gli esami furono eseguiti ogni 24 ore e alla distanza di 24 ore dalle narcosi.

Segue *Cloronarcosi*. — **Esami di sangue.**

Globuli rossi	Emoglobina	Leucociti	Linfociti	Mononucleati grandi	Polinucleati		Mastzellen	Mielociti	Colorazione vitale
					Neutrofili	Eosinofili			
				Coniglio VI.					
5, 642, 000	85	7, 750	63.38	1.40	14.10	..	21.12	..	Negativa
1ª Cloronarcosi.									
6, 417, 009	90	21, 700	74.41	..	13.95	..	9.30	2.34 bas.	Id.
5, 240, 000	85	13, 170	88.64	0.54	7.56	0.54	2.72	..	Id.
5, 828, 000	80	21, 700	89.71	..	2.94	..	7.35	..	Id.
4, 924, 000	65	21, 750	65.57	..	34.43	..	..	..	Id.
5, 494, 000	65	6, 200	83.94	..	14.28	..	1.78	..	Id.
4, 600, 000	75	4, 123	38.46	..	53.85	..	7.69	..	Id.
4, 503, 000	60	9, 300	50.65	..	46.64	..	2.71	..	Id.
2ª Cloronarcosi.									
3, 975, 000	65	3, 100	96.36	..	3.64	..	..	..	Id.
6, 200, 000	40	39, 500	67.66	..	28.57	..	1.39	..	Id.
5, 084, 000	70	18, 600	42.43	3.03	51.51	..	3.03	..	Id.

(40)

Segue *Cloronarcosi.* — Esami di sangue.

Globuli rossi	Emoglobina	Leucociti	Linfociti	Mononucleati grandi	Polinucleati		Mastzellen	Mielociti	Colorazione vitale
					Neutrofili	Eosinofili			
Segue CONIGLIO VI.									
5, 890, 000	55	15, 600	70.17	7.03	17.54	..	5.26	..	Negativa
4, 123, 000	75	16, 275	53.57	..	..	..	4.77	..	Id.
5, 270, 900	70	11, 625	..	..	..	..	..	..	Id.
4, 092, 000	70	7, 750	50	15	25	..	10	..	Id.
4, 402, 000	65	6, 975	36.66	..	36.66	..	26.68	..	Id.
3ª Cloronarcosi.									
4, 960, 000	75	9, 075	20	..	64.45	2.22	13.33	..	Id.
5, 500, 000	70	13, 175	40.74	1.24	40.74	..	17.28	..	Id.
4ª Cloronarcosi.									
5ª Cloronarcosi.									
5, 301, 000	60	25.575	10.27	0.85	71.70	..	17.18	..	Id.

Gli esami furono eseguiti ogni 24 ore e alla distanza di 24 ore dalle narcosi.

Segue *Cloronarcosi.* — Esami di sangue.

Globuli rossi	Emoglobina	Leucociti	Linfociti	Mononucleati grandi	Polinucleati		Mastzellen	Mielociti	Colorazione vitale
					Neutrofili	Eosinofili			
					Coniglio VII.				
5,456,000	65	3,875	71.16	1.91	21.41	..	5.52	..	Negativa
1ª cloronarcosi.									
5,797,000	90	23,250	21.46	3.19	32.74	..	22.61	..	Id.
4,991,000	75	23,250	31.86	6.66	41.48	..	20.00	..	Id,
5,952,000	85	10,070	62.80	..	32.92	..	4.28	..	Id.
4,247,000	80	7,750	67.66	1.50	26.31	..	4.53	..	Id.
5,673,000	105	24,800	39,47	0.65	38.81	..	21.07	..	Id.
5,301,000	105	9,300	71.64	0.49	22.88	..	4.99	..	Id.
4,154,090	115	23,940	54.07	0.64	24.92	..	20 37	..	Id.
4,774,000	105	24,800	45.27	0.40	40.94	..	13.39	..	Id.
6,479,000	105	9,300	49.04	0.53	38.85	..	11.58	..	Id.
2ª cloronarcosi.									
4,836,000	105	31,000	37.50	0.84	44.16	..	17.50	..	Id.
3ª cloronarcosi.									
4º cloronarcosi.									
5,673,000	110	38,750	14.28	2.59	54.54	..	28.59	..	Id.
5ª cloronarcosi.									
6,200,000	85	26,970	57.22	1.80	37.34	..	3.64	..	Id.

Gli esami di sangue furono eseguiti ogni 24 ore e alla distanza di 24 ore dalla narcosi. La 3ª e 4ª narcosi furono separate da un brevissimo intervallo di tempo.

Segue *Cloronarcosi.* — Esami di sangue.

Globuli rossi	Emoglobina	Leucociti	Linfociti	Mononucleati grandi	Polinucleati		Mastzellen	Mielociti	Colorazione vitale
					Neutrofili	Eosinofili			
				Coniglio VIII.					
4,929,000	85	3,875	30.53	2,53	53.54	..	13.40	..	Negativa
1ª Narcosi cloroformica.									
5,332,000	90	20,920	22.80	1.14	61.94	..	14.11	..	Id.
4,898,000	95	11,620	31.48	2.47	60.49	..	5.56	..	Id.
5,766,000	90	24,490	41.94	2.12	48.89	..	7.05	..	Id.
5,115,000	65	15,500	25.75	3.09	64.12	..	7.04	..	Id.
5,569,000	95	12,400	40.50	4.96	46.09	..	8.45	..	Id.
5,704,004	100	9,100	25	1.15	70.38	..	3.47	..	Id.

Gli esami di sangue furono eseguiti ogni 24 ore e alla distanza di 24 ore dalle narcosi.

Segue *Cloronarcosi.* — Esami di sangue.

Globuli rossi	Emoglobina	Leucociti	Linfociti	Mononucleati grandi	Polinucleati		Mastzellen	Mielociti	Colorazione vitale
					Neutrofili	Eosinofili			
				Coniglio IX.					
5,022,000	75	10,070	38.65	1.68	52.10	..	7.57	..	Negativa
1ª cloronarcosi.									
5,433,000	90	21,700	59.60	0.66	33.11	..	6.63	..	Id.
4,991,000	95	6,200	57.95	1.14	30.68	..	10.23	..	Id.
4,247,000	105	15,500	57.26	0.85	38.46	..	3.43	..	Id.
7,796,000	100	25,570	61.60	0.50	34.82	..	3.08	..	Id.
5,673,000	115	21,700	25.99	2.65	66.96	..	4.40	..	Id.
4,836,000	95	18,600	36.75	1.21	55.69	..	6.35	..	Id.
5,611,000	90	6,200	56.08	0.68	32.26	..	10.98	..	Id.
2ª cloronarcosi.									
3ª cloronarcosi.									
5,704,000	100	47,050	11.21	2.69	77.57	..	8.53	..	Id.
4ª cloronarcosi.									
5,146,000	90	77,120	25.00	6.25	64.77	..	3.98	..	Id.

Fra la 2ª e 3ª narcosi trascorse un brevissimo intervallo di tempo. Gli esami furono eseguiti ogni 24 ore e alla distanza di 24 ore dalle narcosi.

Considerazioni e conclusioni.

Da questa serie di ricerche sperimentali risulta in modo evidente, come le narcosi eterea e quella cloroformica determinino alterazioni della formola ematica, non solo, ma che queste possono essere di un grado notevole; però, data la irregolarità con cui queste alterazioni si presentano, mentre le narcosi furono tutte eseguite nelle medesime condizioni, non possiamo ammettere quel rapporto di proporzionalità che gli altri hanno creduto di riscontrare fra le alterazioni morfologiche del sangue e la durata della narcosi, la quantità di anestetico impiegato.

Si è visto che la leucocitosi, quantunque variabile per epoca di comparsa, intensità, decorso, durata, non manca mai e questa leucocitosi non può considerarsi che come l'espressione della reazione degli organi ematopoietici, i quali allo stimolo della narcosi reagiscono con una iperattività leucopoietica e, analogamente a quanto succede per aliri processi tossici e patologici, deve considerarsi come l'indice di una reazione dell'organismo intero; siccome poi essa dura più a lungo per la cloronarcosi (4-12 giorni), che per l'eteronarcosi (1-5 giorni), così dobbiamo ammettere che l'influenza delle inalazioni di cloroformio sull'organismo stesso persista più a lnngo che quella esercitate dalle inalazioni di etere; che poi questa leucocitosi debba attribuirsi unicamente all'azione dell'anestetico non v'è alcun dubbio giacchè, come abbiamo detto al principio del lavoro, è stata nostra cura costante di evitare il periodo della leucocitosi digestiva e di evitare ogni traumatismo atto a produrla; quindi possiamo in modo assoluto affermare che la leucocitosi post-narcotica, costantemente da noi riscontrata, è veramente in rapporto esclusivo coll'anestetico inalato, etere o cloroformio.

Considerate sotto questo aspetto, le nostre esperienze portano un contributo definitivo, che toglie l'incertezza fin qui esistita intorno ai risultati degli altri osservatori; perchè (ripetiamo anche qui ciò, che abbiamo detto in principio del nostro lavoro) nessuno di essi si è messo in condizioni di osservazioni esatte, infatti, quelli che han derivati i loro risultati da esami condotti sull'uomo, oltre ad avere esaminato il sangue in soggetti nel maggior numero dei casi affetti da malattie, che hanno influenza sulla formola ematica, non han tenuto conto di altri fattori, che hanno, per ciò che concerne le leucocitosi, una importanza grandissima, cioè il traumatismo operatorio, l'emorragia; d'altra parte anche le iniezioni sottocutanee di morfina, che generalmente hanno preceduto le narcosi sull'uomo e che (come si sa dalle ricerche di Achard e Loeper) determinano leucopenia e mononucleosi, possono anch'esse per conto proprio influenzare le variazioni del numero dei leucociti; alla morfina cioè si può attribuire la diminuzione di questo, osservata nell'uomo cloroformizzato da alcuni autori, i quali invece l'hanno attribuita esclusivamente alla narcosi cloroformica.

Neppure con esattezza, paragonabile alla nostra, sono stati condotti dagli altri gli esami sugli animali, poichè non solo si è trascurata l'influenza del trauma e della stasi prodotti dalla fissazione per mezzo di lacci, applicati strettamente agli

arti e l'influenza della digestione, ma alcuni non hanno nemmeno condotte le loro esperienze con una tecnica di narcosi, da poter questa essere paragonata a ciò che realmente si pratica nell'uomo: così i risultati desunti da animali, tenuti sotto una campana di vetro per tutto il periodo della narcosi, non possono avere che un valore relativo, poichè in queste condizioni manca il ricambio aereo, l'aria stessa della campana rimane carica dei prodotti della espirazione, tanto che in questi casi gli animali, oltre che all'azione del narcotico, sono stati sottoposti ad un'azione asfissiante, per quanto limitata. Sempre in rapporto ai leucociti, sono oltremodo interessanti i dati da noi raccolti per ciò che si riferisce alle variazioni della formola leucocitaria, nelle quali, benchè non esista alcuna regola, si osserva quell'antagonismo evidente, che già abbiamo fatto notare, fra polinucleati neutrofili e linfociti: è questo il fatto più costante e non è privo di importanza; questo antagonismo si osserva tanto nella narcosi eterea quanto nella cloroformica, ciò indica che esiste una certa somiglianza fra l'azione del cloroformio e quella dell'etere sugli organi ematopoietici e, se vogliamo spiegare il meccanismo di azione dei due anestetici su questi organi, ricordando che i polinucleati neutofili sono un prodotto del midollo osseo e i linfociti degli organi linfoidi (milza, ghiandole linfatiche), tenendo calcolo del frequente parallelismo fra le variazioni delle tre forme predominanti di leucociti di origine midollare (polinucleati neutrofili, basofili e mononucleati grandi). si può pensare che l'uno e l'altro ipnoanestetico abbiano influenza tanto sugli organi linfoidi quanto sul midollo, non contemporaneamente però, ma ora sui primi ora sul secondo; poichè nel sangue circolante si alternano l'aumento dei linfociti con quello delle altre forme che hanno origine dal midollo delle ossa ed ogni aumento di queste corrisponde sempre ad una diminuzione dei linfociti e viceversa (mentre se tutti gli organi ematopoietici subissero contemporaneamente l'influenza della narcosi, sempre eseguita nella medesima misura e nelle stesse condizioni, il numero dei leuciti in genere dovrebbe essere aumentato, ma la formola leucocitaria non presenterebbe modificazioni notevoli): si può pensare cioè che l'uno e l'altro anestetico determinino una specie di alternazione fra l'iperattività del midollo e quella degli organi linfoidi, alternazione, che, data la irregolarità di tempo, con cui si presentano le sue manifestazioni, rispetto al momento della narcosi, non deve considerarsi come un fatto inibitorio, esplicantesi su l'uno o l'altro sistema, ma come la conseguenza di un'irregolare irritazione degli organi linfoidi e del midollo.

Noi ci troviamo nell'assoluta impossibilità di dare le ragioni per cui questo fatto avviene; tuttavia, considerando che la leucocitosi è ritenuta la espressione di una difesa dell'organismo, si può ritenere che anche la polinucleosi neutrofila e la linfocitosi (alternate) rappresentino l'espressione di un'esigenza difensiva dell'organismo contro l'azione tossica dell'anestetico.

Questi fatti da noi desunti sulla formola leucocitaria hanno tanto maggior valore in quanto che noi abbiamo su essi richiamato l'attenzione e abbiamo verificato un antagonismo, costante, che gli altri osservatori non hanno constatato; non solo, ma ancora e sopratutto, perchè abbiamo potuto evitare quelle cause (trauma, stasi, digestione), che, se hanno importanza considerevole per la leucocitosi, ne hanno una ancora maggiore per la formola leucocitaria.

Le nostre esperienze hanno potuto mettere in evidenza un altro fatto, non osservato dagli altri ricercatori, per non avere essi applicata una tecnica conveniente, vogliamo riferirci alla mancanza di forme degenerate di leucociti e di corpuscoli bianchi sudanofili nel sangue circolante, fatto questo che noi abbiamo constatato, avendo sempre usata la colorazione vitale e che sta a dimostrare come tanto l'etere quanto il cloroformio non hanno un'azione distruttiva sui globuli bianchi.

Quanto al comportamento dei corpuscoli rossi, si è osservato che il loro numero è quasi costantemente normale; solo eccezionalmente si ha iper- ed ipoglobulia. Morfologicamente non sono state rilevate emazie nucleate, nè a contenuto cromofilo; inoltre la deformazione e lo scoloramento si osservano costantemente, di varia intensità nella narcosi cloroformica, quasi mai nell'eterea; questi fatti involutivi e degenerativi hanno un'importanza non piccola, perchè stanno a dimostrare un'azione tossica sui globuli rossi esplicata sempre dalle inalazioni di cloroformio ed eccezionalmente da quelle di etere; del resto questo nostro reperto è conforme ai risultati di numerosissime ricerche di altri autori, che abbiamo già citati in principio di questo lavoro e che hanno eseguito le loro esperienze sull'uomo e sugli animali; anche questo loro reperto può avere un certo valore, giacchà non tutte le malattie chirurgiche esplicano un'influenza notevole sui globuli rossi, nè il lavoro digestivo, nè il trauma, nè la stasi esplicano nel circolo generale un'azione distruttiva delle emazie. Se poi si osserva un relativo parallelismo fra le variazioni in eccesso e in difetto dei globuli rossi e quelle delle emazie, ciò però non sta ad indicare un fatto costante, perchè spesso tale parallelismo manca, anzi talvolta può osservarsi una vera divergenza. Riassumendo, tutto questo complesso di alterazioni morfologiche, che si hanno nella narcosi eterea e cloroformica sono, secondo noi, da interpretare, in parte come conseguenza dell'influenza che gli anestetici stessi hanno sugli organi ematopoietici, i quali reagiscono in maniera simile a quella che si verifica per altri stimoli patologici e cioè sopratutto colla leucocitosi, la quale sta così a rappresentare una difesa dell'organismo contro lo stimolo tossico, rappresentato dall'anestetico e contro i prodotti tossici che questo direttamente o indirettamente può produrre; in parte, per ciò che riguarda le alterazioni strutturali o cromatiche dei globuli rossi, si devono interpretare come una conseguenza dell'azione diretta dell'anestetico sul sangue circolante.

Dalle nostre ricerche sperimentali crediamo poter trarre le seguenti, principali, conclusioni:

1° Tutte le alterazioni morfologiche del sangue, consecutive alla narcosi eterea e cloroformica non presentano alcun rapporto di proporzionalità rispetto alla durata di queste, alla quantità di anestetico impiegata, al numero della narcosi ed all'intervallo di tempo, fra queste interposto.

2° La narcosi profonda, tanto eterea quanto cloroformica, produce una leucocitosi, talora preceduta per 24 ore da una diminuzione del numero dei g. b., entro i limiti normali. Tale leucocitosi è variabile per epoca di comparsa, durata, decorso, intensità; ma non manca mai; essa può dirsi eslusivamente in rapporto coll'azione cell'anestetico,

3° In unione alla leucocitosi si hanno costanti, per quanto irregolari, modi-

ficazioni della formola leucocitaria; sopratutto, e per l'etere e per il cloroformio, si può avere sempre tanto linfocitosi quanto polinucleosi neutrofila, ad irregolari alternazioni, in qualunque momento della leucocitosi.

4° La durata di questa è molto maggiore nella narcosi cloroformica che in quella eterea; ciò può mettersi in relazione colla maggior tossicità del cloroformio,

5° In entrambe le narcosi sono di grado variabile e assai irregolari le variazioni numeriche delle emazie e quantitative dell'emoglobina e spesso manca ogni parallelismo fra le prime e le seconde. I caratteri distruttivi e regressivi delle emazie si osservano sempre, e di variabile intensità, nella narcosi cloroformica; mancono quasi costantemente nell'eterea.

6° Dai caratteri morfologici del sangue si può desumere, che l'azione del cloroformio, inalato, sull'organismo sia più tossica e più duratura che quella delle inalazioni di etere.

BIBLIOGRAFIA

ACHARD et LOEPER. Soc. de Biologie, 1901.

AJELLO. *Sulle alterazioni organiche dipendenti da narcosi cloroformica.* Clinica chirurgica, 1896.

ALESSANDRI. *Degli effetti del cloroformio sull'organismo ed in particolare sui reni.* Il Policlinico, 1894.

BACCARANI e SOLIMEI. *L'ematologia della cloronarcosi.* Clin. chir., 1902.

BARBAROSSA. *Ricerche sperimentali sull'influenza del cloroformio sul timo.* Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1906.

BAUDLER. *Dell'influenza della narcosi per cloroformio sul fegato.* Mitth. d. Med. u. Ch., Bd. I.

BERNATZIK e VOGL. *Materia medica.*

BENASSI. *Alcune alterazioni del sangue, prodotte dalla narcosi cloroformica.* Gazz. degli Ospedali e delle Cliniche, 1901.

BEZANÇON et LABBÉ. *Traité d'ématologie*

BLAUEL. *Das Verhalten des Blutdrucks beim Menschenwärend der Aeter- u. Chlor. Narkose.* Beitr. z. Klin. Chir., XXXI, 271.

BLOCH. *Neuer Untersuchungen über die Einwirkung des « Äthers auf Hämoglobin und röte Blutkörperschen, warend der Narkose am Menschem und Kaninschen ».* Die Zeits. f. Ch., 1909.

BRUN. *Il cloroformio nella chirurgia infantile, con speciale riguardo alla sua azione sul fegato e sul sangue.* Clin. chir., 1907.

BUSCHI. *Ricerche cliniche e sperimentali sugli effetti tardivi del cloroformio.* 1905.

BUXTON A. LOEWY. *The effects of inhalation of certain anesthetics on the kidneys.* Brit. med. Journ., 1900.

BOLOGNESI e ZANCANI. *L'indice opsonico nella cloronarcosi.* Clin. chir., 1908.

CARPI. *Studio della formola ematologica in 122 casi di affezioni chirurgiche.* Clin. chir., 1905.

DELEZENNE et POZERSKI. *Action protéolytique du sérum sanguin préalablement traité par le chloroforme.* Soc. de Biol., 1903.

DERONAUX. Arch. de Méd. exp. et d'An. pat., 1907.

DOYON. *L'incoagulabilité du sang, provoquée par le chloroforme; rôle du foie.* Soc. de Biol. 1905.

DOYON. *Conditions dans lesquelles le chloroforme provoque l'incoagulabilité du sang.* Soc. de Biol., 1905.

DOYON. *Modifications de la coagulabilité du sang consécutive à la destruction du foie,* etc. Journ. de Phisiol. et de Pathol., 1905.

DOYON et BILLET. *Rapport entre l'incoagulabilité du sang et les lésions hépatiques dans l'intoxication subaigüe par le chloroforme.* Soc. de Biol., 1905.

EHRLICH et LAZARUS (LAZARUS-NAEGELI). *Die Anämie.* Wien, 1909.
FIESCHI. *Alterazioni degli elementi nervosi per inalazioni di cloroformio.* 1898.
FRANCINI METELLO. *Modificazioni morfologiche del sangue in seguito a soluzione di continuo delle ossa.* Clin. chir., 1908.
FRÄNKEL. Virchow's Archiv, Bd. 127.
GARRÉ. *Die Aethernarkose.* Tubingen, 1893.
GIANASSO. *Sull'azione della cloronarcosi sul sangue.* Riforma medica, 1906.
GROSSMANN. *Dei Aethernarkose.* Deut med. Woch., 1894.
HELLY *Die hämatopötischen Organe.* Wien. 1906.
HEUSLER. *Erfahrungen bei 2000 Aethernarkosen.* Deutsch. med. Woch., 1894.
KUNDRAT. Wien., klin. Wochens., 1905.
JULIARD. *L'éther est-il préférable au chloroforme?* Génève, 1894.
LEPPMANN. Grenzgebiete Jaresbericht von Virchow, 1900.
LEVANDITI. *Leucocytes et ses granulations.*
LOEWY et PARIS. Soc. de Biol., 1902.
LUCIANI. *Trattato di fisiologia.*
MADURO *The stutus of general anesthesia.* Med. News, 1900.
MARAGLIANO. Gazz Osped e Clin., 1906.
MARTELLI. *Azione del cloroformio e dell'etere sull'ossigeno mobile del sangue.* Bollett. Sc. med., 1908.
MASETTI e RUBINATO. *Sulla etiologia e patogenesi della leucemia.* Soc. med. chir., Bologna 1905.
MESSERI. *Disturbi funzionali da cloroformio.* Policlinico, 1908.
MIKULICZ. *Chloroform oder Aether?* Berl. klin. Woch., 1894.
MULZER. Münch. med. Woch., 1907.
NICOLAYSEN. Centr. f. Chir., 1903.
NICLOUX. Bull. de l'Acad. de méd., 1906.
NICLOUX. *L'etere dopo l'anestesia.* Soc. de Biol., 1907.
OFFERGELD. Langenbeck's Archiv, 1905.
OFFERGELD. Id. id., 1907.
PANZACCHI. Atti III Congr. Soc. Ortop. It., sett. 1906.
PÄPPENHEIM. *Atlas der Menschlichen Blutzellen.* Jena, 1905.
PERRUCCI. *Influenza della narcosi cloroformica sul sangue.* Arch. di Farmac., 1908.
PIRETTI. Arch. di Ostetr. e Ginecol., 1896.
PISA. *Modificazioni numeriche dei globuli bianchi in seguito ad atti operativi.* Gazz. degli Osped. e delle Clin., 1901.
RAZZABONI. *Contributo sperimentale allo studio delle alterazioni leucocitarie descritte da Cesaris Demel.* Policlinico. 1909.
REAMY. Med. News, 733.
SAINT MARTIN. *Production d'oxide de carbone par les inhalation de chloroforme.* Sem. méd., 1893.
SILHOL. *L'examen du sang en chirurgie.* Paris, 1905.
THOLE. *Chloroforme oder Aether?* Deutscher Militär. Zeits., 1900.
THOMPSON. Brit med. Journ., 1900.
THOMPSON. Idem idem, 1906.
TISSOT. *La proportion des gaz du sang artèriel, pendant le cours de l'anesthésie chloroformique reste invariable,* etc. Acad. de Sciences, 1905.
TUFFIER. *Valeur séméiologique de l'examen du sang en chirurgie.* Rev. de Gyn. et de Chir. abd., 1904.
TÜRK. *Vorlensungen über klinische Hämatologie.* Wien, 1904.
WEIL. *L'action des anesthétiques sur le sang.* La Presse méd., 1905.
WINTERSTEIN. *Zur Kenntnis der Narkose.* Zeitsch. f. allg. Physiologie, Bd. I.
MIKULICZ. Langenbeck's Archiv, 1901.

Tip. Nazionale di G. Bertero & C. L. POZZI, resp.

(48)

Anno XVIII **Roma, giugno 1911** **Vol. XVIII-C. (fasc. 6)**

IL POLICLINICO

SEZIONE CHIRURGICA

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA

DIRETTO DAL

Prof. FRANCESCO DURANTE

Direttore del Regio Istituto Chirurgico di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

diretto dal prof. F. DURANTE

Dott. G. FICHERA.

Sui recenti contributi alla dottrina dei neoplasmi

(*Continuazione e fine, vedi fasc.* 3, 4 e 5).

Dunque, come avevo già sostenuto, per la chemoterapia da tessuti in rapporto alla etiogenesi dei neoplasmi, anche Ross sostiene l'utilità di costituenti istogeni a scopo terapeutico ed ammette che l'aumento provocato di sostanze inibitrici ed oncolitiche ottenuto con le iniezioni sia temporaneo, e non eviti l'insorgenza successiva di altri tumori per il persistente squilibrio oncogeno da aumento delle sostanze stimolatrici alla proliferazione.

Un contributo notevole alla teoria dello squilibrio oncogeno deriva dalle ricerche di Freund e Kaminer, Neuberg, Gussio, Kraus e v. Graff.

Freund, Kaminer, Neuberg hanno dimostrato che il siero di individui normali possiede in alto grado potere oncolitico, mentre il siero di cancerosi ne è privo presso che completamente; o almeno non esercita tale azione per la presenza di sostanze che proteggono le cellule neoplastiche.

Freund ha notato la perdita del potere « carcinolitico » negli infermi di tumore 115 volte su 117.

Gussio, nell'Istituto chirurgico di Roma, ha provato che frammenti di sarcoma fusocellulare di ratto tenuti oltre 24 ore a contatto di siero di sangue a 37° o lasciati nella cavità peritoneale di ratto sano od immune non attecchiscono, mentre il contatto a parità di condizioni con siero di ratto portatore di tumore non impedisce che il frammento attecchisca su un nuovo animale. Fatto degno di nota e non emerso per contatto di minor durata in esperimenti precedenti di altri autori. Vi è dunque una duplice dimostrazione dell'esistenza di un normale potere oncolitico di facile squilibrio; come accade per l'innesto negli animali, e come può avvenire primitivamente in questi e nell'uomo.

Credo primitivamente, sebbene a ricerche appena iniziate in quest'ordine di fenomeni sia difficile stabilire con sicurezza: perchè dopo rimozione completa, tale almeno presumibilmente, del tessuto neoplastico in individui affetti da tumore, è perdurata la diminuzione o l'assenza del potere oncolitico.

Si ha qui un parallelismo con quanto io e Ross abbiamo detto sulla terapia con tessuti a meccanismo citolitico, nella quale scomparso il tumore ed omesse le iniezioni resta il medesimo terreno, lo stesso substrato organico per cui era insorto il blastoma.

Lo studio delle variazioni del potere oncolitico in contrasto allo stato oncogeno può fornire utili schiarimenti: ad esempio nei soggetti che vengono considerati facili vittime del cancro, così gli apparecchiatori di raggi X, sarà utile esaminare le proprietà del loro siero.

Poichè in questa categoria di persone, ritenute predisposte, si è finora badato ai fatti locali, alle ulcerazioni croniche da cui può sorgere il tumore; le quali, a mio avviso, non hanno valore molto diverso dalle identiche lesioni nel lupus o nelle varici: ossia di focolai di neoformazione cellulare, con elementi indifferenziati embrionali più sensibili allo squilibrio oncogeno.

Mentre la maggior percentuale fornita dai soggetti esposti ai raggi X dev'essere, forse, messa in rapporto con le note, estese e gravi lesioni delle glandole endocrine e degli organi emo-linfopoietici che si stabiliscono in tali individui, il cui ambiente morfogeno non può essere considerato normale. Difatti, stabilitasi la fase di sclerosi di vari organi e di leucopenia, almeno per talune funzioni, si ha una maturità o senilità precoce: cioè, uno stato proprio all'oncogenesi.

Inoltre, l'abbassamento del potere oncolitico del siero di ratto normale per innesto di tumore, contribuisce a chiarire la genesi dei tumori misti o la metamorfosi dei cancri in « carcinomi sarcomatodi »; poichè ad ogni esperimento si ha una caduta del normale potere oncolitico, in animali in cui al sito d'innesto del carcinoma si svolge una neoformazione connettivale, produttrice dello stroma e del tessuto reattivo, sensibile alle alterate forze che regolano lo sviluppo cellulare.

Certo, per scoprire il nesso tra vari fatti, sarà importante accertare se i prodotti di autolisi di tessuti agiscono sugli elementi neoplastici allo stesso modo che il siero normale: esso non è che il collettore delle sostanze che le sorgenti cellulari forniscono, e rintracciare queste potrebbe significare avere un mezzo più pronto, diretto ed efficace.

Ricerche in tale senso, come ebbi a dire sul principio dell'anno scorso, ho istituito più volte, mettendo a contatto frammenti di sarcoma fusocellulare di ratto con prodotti autolitici, per studiare poi il comportamento dell'innesto. Ma la necessità di un lungo contatto fuori di ogni sostanza antibatterica, che potrebbe essere modificatrice, rende difficili gli esperimenti su larga scala.

Interessanti, sempre in questo ordine di fatti, sono i rilievi di Kraus e v. Graff, dai quali si apprende che sulla fine della gravidanza il potere oncolitico cade come nei cancerosi con tumori spontanei; ed aggiungo, per le ricerche di Gussio, come nei ratti innestati. Di guisa che si deduce questa comunanza di fenomeni biologici: cioè, sviluppo cellulare attivo fetale o neoplastico e depressione dell'indice citolitico dell'ospite.

In proposito Hochenegg ha ricordato casi clinici in cui la insorgenza dei tumori è occorsa su la fine di una gravidanza, ed ha citato un caso nel quale ad

un primo neoplasma originato in tale periodo ed estirpato, dopo sette anni, ne seguì un secondo nelle medesime condizioni.

Con le ricerche di Kraus e v. Graff, con l'osservazione di Hochenegg viene integrato quanto è esposto avanti sugli innesti in gravidanza con o senza isterectomia.

Si può, invero, rilevare che in gravidanza allorchè all'innesto, senza la concorrenza di numerosi feti, è lasciato un sufficiente materiale omogeneo di nutrizione, lo sviluppo avviene rigoglioso per il diminuito indice oncolitico.

Diminuzione vantaggiosa agli elementi trapiantati, ma di cui questi non traggono utile se non è possibile una contemporanea, facile assunzione di sostanze nutritive.

Il concorso dei due fattori ora accennati si scorge ripetutamente. Ad esempio, i ratti neonati o giovani a ricambio attivo ma a potere oncolitico elevato, come han veduto anche per l'uomo alla nascita Kraus e v. Graff, mentre sono eccellenti terreni per l'attecchimento e la nutrizione degli innesti neoplastici presentano eccezionalmente tumori spontanei.

Ma superato con l'innesto di un numero adatto di cellule neoplastiche, quindi abbassato con l'attecchimento, l'indice di resistenza, si hanno tumori a sviluppo rapido ed imponente; così come avviene in patologia umana nei casi di neoplasmi in individui giovani: casi meno frequenti ma più gravi che nei vecchi.

Perchè, appunto, allo squilibrio oncogeno, fattore primitivo, indispensabile, si aggiunge l'attivo ricambio, condizione secondaria, favorevole.

Avanti di chiudere questa nota, credo acconcio ricordare le ricerche di Bartel, Einäugler, Kollert, P. Cohnheim, le quali tendono a stabilire caratteri somatici per cui si identificherebbe una « pathologische Rasse » di individui disposti ai tumori.

Importante è rilevare che i caratteri essenziali sarebbero rappresentati da aberrazioni di sviluppo, da arresti di formazione, da persistenza di strutture fetali. Ora non va dimenticato che secondo le dimostrazioni ed i criterî odierni la morfogenesi è regolata o per lo meno influenzata dalla biochimica: chemomorfosi.

Quindi, è lecito anche ammettere che quei segni anatomici siano da considerare come espressione di un pervertito ambiente morfogeno interno, cui più tardi, per crescente complessità di fenomeni, può aggiungersi la nuova, più alta manifestazione: il tumore.

Anche per questi contributi, dunque. i neoplasmi vengono a rientrare nella patologia dello sviluppo, come effetto di perturbamenti dei normali fattori di questo.

Meglio identificare le singole fonti del potere oncolitico dei soggetti sani ed intimamente conoscere le varie cause di squilibrio oncogeno è compito delle ricerche odierne.

Intanto rimangono la concezione e la prova secondo cui la genesi dei blastomi è dovuta ad un'alterazione di correlazione interna, ad un difetto nelle proprietà che il siero gode per sostanze ad esso fornite dalle cellule; ossia ad uno squilibrio che oggi si tende a riparare fornendo all'organismo i principî di cui è impoverito.

Tale scopo si cerca raggiungere con i costituenti dei tessuti, tra cui quelli normali sarebbero la fonte diretta delle sostanze attive oncolitiche: come si rileva dalle ricerche mie, di Vaughan, di Ross.

Molte nozioni di dettaglio, tuttavia preziose per l'applicazione, mancano ancora, tra esse il periodo massimo di efficacia dell'autolisi, la conservazione di esso, i limiti di tale potere, la esattezza della dose media comune, la guida sicura agli in-

tervalli, la possibilità di azioni da tessuti eterogenei come nella refrattarietà istogena crociata, la portata del sussidio di mezzi fisici atti a menomare la resistenza delle cellule neoplastiche.

La soluzione di tali quesiti richiede tempo e lavoro, intanto la via su cui essi sono indirizzati desta la fiducia di giudici tanto severi quanto sereni. Mi piace qui riportare l'opinione proprio in questi giorni manifestata da due noti cultori di oncologia: Green e Pearce Gould.

Green, commentando i casi non frequenti di guarigione di tumori spontanei dei topi, osservati da Bashford in circa 400 animali, scrive: « If this be so there seems no reason why, by a careful study of those cases in which the immunity-reaction seems to exist, the cause of that reaction should not be discovered and cancer ultimately be amenable to treatment ».

Pearce Gould, dopo aver considerevolmente accresciuta la serie dei casi da lui osservati di guarigione spontanea in tumori maligni dell'uomo, così conclude: « All therapeutic cures are obtainable only by the working of physiological forces, and the first hope of therapeutic success comes with the observation of the efficiency of unailed Nature to accomplish cure. You may say to me there is little comfort in all this; you enunciate a philosophical concept, and you tantalize by a record of very rare exceptions in the grey, grim drama of cancer. Not so. These cases, rare tough they be, are the sun of our hope ».

A tali parole del grande Chirurgo inglese solo ricordo che, oltre quello da lui riferito, molti nuovi dati sullo stesso indirizzo hanno cominciato ad illuminare le nostre conoscenze sui tumori.

Non voglio aggiungere altro. Nè saprei trovare più alto e sentito epilogo a queste pagine destinate a compendiare l'indirizzo da me delineato e svolto sotto il titolo: Squilibrio oncogeno e chemoterapia istogena.

BIBLIOGRAFIA.

AGAZZI. *Lo stato attuale della diagnosi biologica dei tumori maligni.* Pavia, Mattei-Speroni, 1910.

ALESSANDRI. Resoconto seduta R. Accademia medica di Roma, aprile 1909. Policlinico, Sez. prat., 1909.

ALESSANDRI. *Sulla esistenza di isolisine nel sangue dei cancerosi, specialmente dal punto di vista dell'importanza diagnostica.* Archivio di Farmacologia sperimentale e di Sc. affini, 1911.

ALESSANDRI. Resoconto seduta R. Accademia medica di Roma, febbraio 1911. Policlinico, Sez. prat, 1911.

APOLANT. *Ueber die biologisch wichtigen Ergebnisse der experim. Krebsforschung.* Zeitschr. f. allgem. Physiologie, 1909.

APOLANT. *Ueber Krebsimmunität.* Medizin. Klinik, 1911.

ASCOLI. *Elementi di sierologia.* Capodistria, Priora, 1911.

ASKANAZY. *Die Resultate der experimentellen Forschung über teratoide Geschwülste.* Wien. med. Woch., 1909.

ASKANAZY. *Chemische Ursachen und morphologische Wirkungen bei Geschwülstkranken insbesondere über sexuelle Frühreife.* Zeitschr. f. Krebsforsch., 1910.

BAGGE. *Eine kombinierte biologisch-radiologische Methode der Cancerbehandlung.* Zeitsch. f. Krebsforsch., 1911.

BARTEL, EINÄUGLER und KOLLERT. *Ueber Bildungsfehler und Geschwülste. Ein Beitrag zur Frage der « pathologischen Rasse ».* Wien. klin. Woch., 1910.

BECK. *Versuche über Mäusekrebs.* Zeitsch. f. Krebsforsch., 1911.

BERTONE. *Potere emolitico del siero di sangue dei carcinomatosi e suo valore diagnostico.* La Clinica chirurgica, 1911.

Bertrand. *Essais de traitement du cancer par le cancer.* Annales de la Soc. de Médec. d'Anvers, 1909.
Bilancioni. *Sugli innesti ghiandolari in rapporto con l'immunità.* Arch. di Farmacol. sperim. e di Sc affini, 1909.
Binaghi. *L'indice opsonico dei tumori maligni.* La Clinica chirurgica, 1910.
Blumenthal. *Innere Behandlung und Fürsorge bei Krebskranken.* Zeitsch. f. Krebsforsch., 1910.
Blumenthal. *Zur II international Krebskonferenz in Paris, 1. bis 5. Oktober.* Mediz. Klinik, n. 43, 1910.
Blumenthal. *Ueber Heilungsversuche bei einem Rattensarkom.* Med. Klinik, n. 50, 1910.
Borst. *Zelltheorie des Karzinoms.* Ziegler's Beiträge, 1910.
Buschke. *Die Uebertragung von Rattensarkom und Mäusecarcinom auf neugeborene Thiere.* Berliner klin. Woch., 1911.
Caan. *Ueber Komplementablenkung bei Karzinom.* Münchener medizin. Wochenschrift, 1911.
Cao. *L'indice opsonico nelle infezioni da blastomiceti.* Bull. delle Sc. med. Bologna, 1911.
Castiglioni. *Sulla diagnosi biologica dei tumori maligni.* Biochimica e Terapia sper., 1910.
Citron. *Die Methoden der Immunodiagnostik und Immunotherapie.* Leipzig, Thieme, 1910.
Coca and Gilman. *The specific treatment of carcinoma.* The Philippine Journal of Science, 1909.
Cohnheim P. *Die Körperkonstitution beim Krebs der Verdauungsorgane.* Zeitschrift für Krebsforsch., 1911.
Contamin. *Le cancer expérimental.* Paris, Masson, 1910.
Czerny (von). *Die im Samariterhaus g übten Methoden der Krebsbehandlung.* Münch. mediz. Woch., 1910.
Da Fano. *Zelluläre Analyse der Geschwulstimmunitätsreaktionen.* Zeitsch. f. Immunitätsforsch. und exper. Therapie, 1910.
Da Fano. *Stato attuale della questione del cancro.* Pavia, tipogr. cooperat., 1910.
De Gaetano. *Valore diagnostico delle reazioni emolitiche del siero dei cancerosi.* Giorn. internaz. delle Sc med., 1910.
Delbet. *Thérapeutique chirurgicale des cancers.* 2me Conf. internat. pour l'étude du cancer. Paris, Alcan, 1910.
De Marchis. *Sulla diagnosi biologica dei tumori maligni.* Sperimentale, 1909.
Durante. *Sulla cura del cancro.* Policlinico, Sez. chir., 1909.
Engel. *Ueber Komplementbindungsversuche, mit dem Blute, Krebskranker.* Zeitsch. für Krebsforsch., 1911.
Fichera. *Sugli innesti di tessuti embrionali e fetali.* Policlinico Sez. prat., 1908; Arch. ed Atti Soc. it. di Chir., 1909; Ann. del R. Istit. chir. di Roma, 1909.
Fichera. *Sull'innesto di tessuti embrionali e fetali durante la gravidanza.* Policlinico, Sez prat, 1909; R. Accad. med di Roma, 1909.
Fichera. a) *Sul comportamento di sede negli innesti di tessuti embrionali e fetali;* b) *Sull'immunizzazione ai tessuti embrionali e fetali:* c) *Sulla biologia dei tumori spontanei dei ratti.* Policlinico, Sez. prat, 1909; R. Accad. med. di Roma, 1909.
Fichera. *Parallelo fra l'innesto di tessuti embrionali e l'innesto di tessuti neoplastici.* Policlinico, Sez. prat., 1909; R. Accad. med. di Roma, 1909.
Fichera. *Développement des greffes embryonnaires et foetales; immunisation qu'elles déterminent.* Arch. de méd. expérim. et d'anat. pathol., 1909.
Fichera. *Etiologia del cancro.* Policlinico, Sez. prat., 1909; Arch. ed Atti Soc. ital. di Chir., Relazione 1909, Atti 1910; Ann. del R. Istit. chir., 1910.
Fichera. *Primo contributo alla biologia dei tumori.* Policlinico, Sez. prat., 1910; R. Accademia med. di Roma, 1910; Bull. Assoc. fra i cultori di Sc. med. e nat. di Roma, in Arch. di farmacol. e Sc affini. 1910.
Fichera. *Secondo contributo alla biologia dei tumori.* Bull. Assoc. fra i cultori di Scienze med. e nat. di Roma, in Arch d farmacol. e Sc. affini, 1910.
Fichera. *Terzo contributo alla biologia dei tumori* R. Accad. med. di Roma, 1910.
Fichera. *L'azione dei prodotti di autolisi fetali omogenei sui tumori maligni dell'uomo.* Policlinico, Sez. prat., 1910
Fichera. *Sulla biologia dei tessuti embrionali e dei neoplasmi.* Gaz. degli Osped, 1910.
Fichera. *Studi comparativi sulla biologia degli innesti embrionali e neoplastici. L'azione dei prodotti di autolisi fetale omogenea sui tumori maligni* 2a Confer. internazionale degli studi sul cancro, Parigi, Pathologica, 1910.
Fichera. *Tumori.* Torino, Unione Tipogr. Editr., 1911.
Fichera. *Gli autolizzati di tessuti nella terapia dei tumori.* Policlinico, Sez. prat., 1911, Pathologica, 1911.
Fichera. *Ancora sugli autolizzati di tessuti nella terapia dei tumori.* Pol, Sez. prat., 1911.
Fischer. *Ueber Geschwulstanlagen und Gewebsmissbildungen.* Medizin. Klinik, 1911.
Franchetti. *Ricerche sui blastomiceti patogeni.* Lo Sperimentale, 1910.
Franchetti. *Intorno all'azione patogena dei blastomiceti.* Lo Sperimentale, 1910.

FRANCHETTI. *I neoplasmi di origine infettiva.* Lo Sperimentale, 1910.
FREUND und KAMINER. *Ueber die Beziehungen zwischen Tumorzellen und Blutserum.* Wien. klin. Woch., 1910.
FULCI. *Contributo alla conoscenza dei costituenti chimici dei neoplasmi.* Arch. di Farmacologia sperim. e Sc. affini. 1910.
GALEOTTI und PENTIMALLI. *Ueber die von pathogenen Hefen und ihren Toxinen erzeugten Neubildungen.* Centralbl. f. Bakteriol., Bd. 56, 1910.
GAUDIANI. *Le indagini sperimentali sui tumori maligni.* Policlinico, Sezione pratica, 1910.
GOLDMANN. *Studien zur Biologie der bösartigen Neubildungen.* Beiträge zur klinischen Chirurgie, 1911.
GOULD PEARCE. *The Bradshaw lecture on cancer.* London, John Bale, Sons and Danielsson, 1911.
GRAF. *Ueber das Verhalten thierischer Tumoren bei der Einimpfung in parenchymatöse Organe.* Centralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat., 1910.
GREEN. *The cancer problem.* Edinburgh, Green and Sons, 1911.
GUSSIO. *Il potere oncolitico nei ratti.* Policlin., Sez. chir., 1911 (in corso di stampa).
HODENPYL. *Treatment of carcinoma with the body fluids of a recovered case.* Med. Record, 1910.
KEPINOW. *Ueber den Einfluss der Blutkörperchenlipoide auf die Blutbildung.* Biochemische Zeitschr., 1910.
KRAUS, RANZI und EHRLICH H. *Studien über Immunität bei malignen Geschwülsten.* Zeitschr. f. Immunitätsforsch. und experim. Therapie, 1910.
KRAUS, RANZI und EHRLICH H. *Biologische Studien bei malignen Tumoren der Menschen und Thiere.* Sitzungsber. d. k. Akad. der Wissensch., Wien, 1910.
KRAUS und VON GRAFF. *Ueber die Wirkungen des Plazentarserums und des Serums gravider auf menschlische Karzinomzellen.* Wiener klin. Woch., 1911.
JENSEN. *Ueber einige Probleme der experimentellen Krebsforschung.* Zeitschr. f. Krebsforschung, 1909.
LEWIN C. *Die Serumbehandlung bei bösartigen Tumoren.* Handbuch der Serumtherapie und experim. Therapie, 1910.
MICHELI e CATTORETTI. *Ueber die Meiostagminreaktion.* Wiener klinische Wochenschrift, 1910.
MICHELI e CATTORETTI. *La reazione meiostagminica nei tumori maligni.* R. Accad. med. di Torino, 1910.
MICHELI e CATTORETTI. *La reazione meiostagminica dei tumori maligni con antigeni non specifici.* Giorn. della R. Accad. med. di Torino, 1910.
MICHELI e CATTORETTI. *Sierodiagnosi dei tumori maligni con la reazione meiostagminica praticata con antigeni non specifici.* Pathologica, 1910.
MICHELI e CATTORETTI. *Nuove osservazioni e ricerche sulla reazione meiostagminica.* Biochim. e Terap. sperim., 1910.
MORESCHI. *Beziehungen zwischen Ernährung und Tumorwachstum.* Zeitsch. für Immunitätsforsch. und experim. Ther., Bd. 2, 1909.
MORESCHI. *Ueber hemmende und begnüstigende Wirkung des Tumorwachstums.* Zeitsch. für Immunitätsforsch. und exper. Ther., Bd. 2, 1909.
MORESCHI. *Fatti e problemi nuovi dell'indagine biologica sui tumori maligni.* Milano, Fossati, 1909.
OPPEL. *Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbelthiere.* Jena, Fischer, 1896-1905.
RANZI. *Zur Frage des Nachweises eines spezifischen anaphylaktischen Reaktionskörpers im Blute von Tumorkranken.* Wien. klin. Wochensch., 1909.
RANZI. *Untersuchungen über antigene Eigenschaften der Tumoren.* Archiv für klin. Chir., Bd. 84.
RENAUT. *Traité d'histologie pratique.* Paris, Rueff, 1899.
RONCALI. *Flogosi e carcinoma.* Torino, Unione Tipogr. Editr., disp. 31. 1911.
ROSS H. *Induced cell reproduction and cancer.* London, Murray, 1910.
ROUS. *The fate of embryonic tissue implanted in the mother.* Proceed. of the Soc. for experim. Biology and Medic., 1910.
ROUS. *The behavior of transplanted mixtures of tumor and embryo.* Proceed. of the Soc. for experim. Biol. and Medic., 1910.
ROUS. *An experimental comparison of transplanted tumor and a transplanted normal tissue capable of growth.* Journ of experim. Medic., 1910.
ROUS. *The experimental production of secondary union between normal and carcinomatous epithelium-Pseudometaplasia.* Journ. of the Amer. med. Assoc., 1910.
ROUS. *The effect of pregnancy on implanted embryonic tissue.* Journ. of. experim. med., 1911.
ROUS. *The relations of embryonic tissue and tumor in mixed grafts.* Journ. of exper.med., 1911.
ROVSING. *La thérapeutique non chirurgicale du cancer.* 2me Confer. intern. pour l'étude du cancer. Paris, Alcan, 1910.
SANFELICE. *Tossine ed antitossine dei blastomiceti patogeni in rapporto alla etiologia ed alla cura dei tumori maligni.* Annali d'Igiene sperim., 1908.

SANFELICE. *Genesis and treatment of the malignant tumors.* Brit. med. Journal, 1909.
SAUERBECK. *Neue Tatsachen und Theorien in der Immunitätsforschung.* Wiesbaden, Bergmann, 1907.
STERNBERG. *Adenomähnliche Bildungen in der Meerschweichenlunge.* Verhandlg. der deut. patholog. Gesellsch., Jena, Fischer, 1904.
STICKER und FALCK. *Die Behandlung des inoperablen Krebses mit radioaktiven Fermenten.* Monatsschr. f. Geburtsh. und Gynäk., 1910.
STROPENI. *Lo stato attuale della diagnosi biologica dei tumori maligni.* Pavia, Mattei-Speroni, 1910.
TIBERTI. *Intorno all'azione patogena dei filtrati culturali amicrobici di Saccharomyces neof.* Policlinico, Sez. prat., 1911; Lo Sperimentale, 1911.
TUFFIER. *Traitement du cancer inopérable.* Paris, Masson, 1911.
VAUGHAN. *Sensitisation in cancer.* New York Medic. Journal, 1910.
VAUGHAN. *Some modern ideas on cancer.* Journal Amer. Med. Assoc., 1910
VAUGHAN. *The use of cancer residue.* Journal of the Michigan State med. Soc., 1910.
VAUGHAN. *The comparative value of different methods of cancer treatment.* New York Med. Journal, 1910.
VAUGHAN. *Cancer residue.* Journal of the Amer. Med. Assoc., 1910.
VERATTI. *Lo stato attuale degli studi sul cancro.* 19° Congresso di Med interna, 1909.
VOLPINO. *Alcune esperienze sul cancro trapiantabile dei topi.* Pathologica, 1910.
WERNER und CAAN. *Ueber die Vorlagerung intraabdomineller Organe zur Röntgenbestrahlung.* Münch. mediz. Woch., 1911.
WOOGLOM. *Resistance produced in mice against transplanted cancer by autoinoculation of the spleen.* Journal of exper. med., 1910.

II.

ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. F. DURANTE

Sul potere oncolitico nei ratti

per il dott. S. GUSSIO.

(Nota)

Nelle nuove vedute aperte dal metodo sperimentale alle ricerche oncologiche, il concetto di tumore maligno va allargando sempre più i suoi confini nell'organismo, non soltanto dal punto di vista dei suoi effetti nocivi, ma ancora della sua patogenesi, fino ad entrare nel gruppo delle malattie costituzionali, a malgrado le manifestazioni localizzate.

Senza indagare in questa breve nota i varî fenomeni, che inducono ad un tale ordine di idee, diciamo subito che per questa via le ricerche sierologiche hanno invaso il campo dell'oncologia sia a scopo terapeutico, che diagnostico, mentre l'ospite colpito ha guadagnato sempre più in valore nella genesi del morbo e nella lotta contro di esso.

Freund e Kaminer recentemente hanno messo in evidenza con metodo microscopico e chimico, nell'uomo, l'esistenza d'un potere oncolitico di gran lunga superiore nel siero sanguigno dell'individuo normale, che in quello di un portatore di tumore maligno.

Tali ricerche, confermate da Neuberg, potrebbero far pensare ad una menomazione primitiva del potere citolitico normale, quale causa d'origine di un neoplasma.

Poco dopo Kraus e von Graff con lo stesso metodo hanno trovato un tal potere assai basso nel siero del sangue proveniente dal cordone placentare, mentre nella madre si manterrebbe al normale fino agli ultimi mesi della gravidanza e nel

neonato avrebbe un valore variabile, generalmente superiore a quello del sangue placentare.

Come se la placenta avesse la funzione di proteggere lo sviluppo del feto dall'azione citolitica del siero materno.

Però Freund sostiene che, contrariamente a quello di canceroso, il siero placentare non possiede la capacità di neutralizzare il potere citolitico del siero normale; d'onde un diverso meccanismo d'azione, sebbene la risultante sia uguale.

Comunque io avevo istituito diverse ricerche con metodo sierologico e biologico rivolte allo scopo d'indagare, quali poteri speciali avesse il siero di ratti immuni contro il sarcoma omogeneo e quali un siero sanguigno eterogeneo.

Mi limito qui ad esporre alcuni risultati forniti dal metodo biologico, i quali mostrano la menomazione del potere oncolitico normale in ratti portatori di tumore e che fanno assegnare a quest'ultimo il suo giusto valore.

Il metodo consiste, nel trapiantare a ratti normali il neoplasma omogeneo, dopo averlo tenuto per un tempo variabile nella cavità peritoneale degli animali, le cui proprietà si volevano studiare, od *in vitro* sotto l'azione del loro siero sanguigno.

I risultati finora ottenuti vengono riassunti dalle seguenti tavole qui di fronte.

Il reperto microscopico del sarcoma, tenuto nei vari ambienti, non giustifica esattamente il comportamento biologico, che esso ha avuto nel gruppo d'animali in cui è stato innestato.

Generalmente infatti, si osserva in ogni caso un unico tipo di lesione consistente, in picnosi nucleare, accompagnata da deformazione della massa citoplasmatica, ad intensità variabile a seconda i diversi punti del pezzo e del trattamento subìto; ma senza alterazioni specifiche, che possano direttamente parlarci di un'azione peculiare, esercitata su di esso da un liquido, piuttosto che da un altro.

Così ancora una differenza molto evidente, tranne che per intensità, non si apprezza nemmeno relativamente alla durata del contatto, così, per esempio, fra i pezzi innestati dopo 24 ore e quelli trapiantati invece dopo 48 ore; mentre per contro il comportamento biologico nei due tempi è tanto diverso.

Cosicchè lo stato anatomico del neoplasma nei varî ambienti mostra le traccie d'una lesione comune, senza particolarità, che rispecchino in maniera apprezzabile, azioni speciali e condizioni biologiche diverse dei contemporanei trapianti.

Queste ricerche, sebbene ancora all'inizio, concordemente dimostrano:

I. Che il siero sanguigno di ratto, portatore di neoplasma, non esplica alcuna azione nociva speciale sugli elementi neoplastici, nè in termostato a 37° C, nè in frigorifero a 7°-8° C.

II. Che il siero sanguignò, eterogeneo di cane e di cavia, ha una influenza analoga, cioè protettrice, anzichè nociva, per la vitalità della cellula sarcomatosa di ratto.

III. Che un potere oncolitico speciale viene esercitato invece, in alto grado, dal siero sanguigno ed in genere liquidi organici, del ratto normale.

IV. Valore per carattere ed intensità approssimativamente uguale a quello di quest'ultimo, ha il siero sanguigno di ratto immune per involuzione o per refrattarietà.

V. Infine, il sangue integrale di ratto con tumore, in frigorifero, perde il valore protettivo del suo siero verso gli elementi sarcomatosi.

PANTOPÒN

Nuovo preparato contenente l'intero complesso degli alcaloidi dell'oppio in forma solubile.

„ROCHE"

INDICAZIONI:

1. Stati di sovreccitazione e di angoscia da nevrastenia e psicosi
2. Peritonite, tiflite e dopo interventi operativi sull'addome.
3. Coliche da calcolosi biliare e renale.
4. Diarree: azione più pronta dell'oppio.
5. Tossi: come aggiunta a misture antibechiche e calmanti.

MODI DI SOMMINISTRAZIONE:

a) per via gastrica: in cartine e compresse da gr 0,01
b) per iniezioni: soluzione sterile al 2 % in fialette da cmc. 1,1

DOSI (secondo Sahli).

1 Compresse = dose singola 1-2 compresse; 3-6 compresse pro die
2. Fialette = dose singola. 1 fialetta.

LETTERATURA: Prof. *H. Sahli*. „Ueber Pantopon". „Therapeutische Monatshefte". N. 1. 1909.
Dott. *Rodari*, Lib.-Doc.: Experimentell-biolog. Unrersuchungen über Pantopon „Roche" Therap. Monatsh. N. 50 1909.
Dott. *F. Heimann*: „Klin. Beobachtungeu über die Wirkung des Pantopons" Münch. Med. Wochenschr. N. 7. 1910

PANTOPÒN „Roche"

NOME DEPOSITATO

1. **Polvere** per spedizione di ricette: in flaconi smerigliati di gr. 5, 10, 25.
2. **Compresse** da 0,01 Pantopòn: flaconi da 20 compresse - Prezzo L. 1.50 al flacone.
3. **Soluzione** al 2 % in fialette da 1,1 cmc. saldate alla lampada.
   Prezzo: scatola di 6 fialette L. 3.00
   » » 12 » » 5.00

PANTOPON "ROCHE"

Basilea (Svizzera) F. Hoffmann-La Roche & C. Grenzach (Germania)

Rappresentante Depositario: AUGUSTO STEFFEN - MILANO, Via C. Stazio N. 4

10 luglio 1910. — Tumore *A* in frammenti.

		Attecchim.	Esito
Controlli	1	+	t. gr. 9
	2	+	» 37
	3	+	» 42
	4	+	» 45
	5	+	» 48

Peso medio dei tumori ottenuti dal 15 agosto al 4 settembre 1910 = 42.2.

Dopo 24 ore

R.	I. In cavità peritoneale Cavia normale		II. In cavità peritoneale Ratto normale		III In cavità peritoneale Ratto tumore involuto		IV. In cavità peritoneale Ratto refrattar.		V. In termostato + soluzione fisiologica		VI. In termostato + siero sangue Ratto normale		VII. In termostato + siero sangue Ratto tumore involuto		VIII. In termostato + siero sangue Ratto refrattar.		IX. In termostato + siero sangue Ratto con tum.		X. In termostato + s'ero sangue Cavia normale	
	Attecchimento	Esito	Attecchimento	Esito	Attecchimento	Esito	Attecchimento	Esito	Attecchimento	Esito	Attecchimento	Esito	Attecchimento	Esito	Attecchimento	Esito	Attecchimento	Esito	Attecchimento	Esito
1	+	t. gr. 30	+	t. gr. 0	+	t. gr. 18	+	t. gr. 0	+	t. gr. 24	—	t. gr. 0	+	t. gr. 28	+	t. gr. 7	+	t. gr. 26	—	t. gr. 0
2	+	» 32	+	» 0	+	» 10	+	» 0	+	» 18	+	» 14	+	» 0?	+	» 12	+	» 25	+	» 8
3	+	» 9	+	» 0	+	» 12	+	» 0	+	» 27	+	» 35	+	» 19	+	» 9	+	» 35	+	» 15
4	+	» 25	+	» 0	+	» 30	+	» 0	+	» 31	+	» 18	+	» 15	+	» 15	+	» 23	+	» 14
5	+	» 36	+	» 0	+	» 25	+	» 0	+	» 32	+	» 0	+	» 0	+	» 13	+	» 38	+	» 0
	Peso med. 26.4		Peso med. 0		Peso med. 19		Peso med. 0		Peso med. 26.4		Peso med. 13.4		Peso med. 12.4		Peso med. 11.2		Peso med. 29.4		Peso med. 7.4 (Poltiglia alter.)	

Dopo 48 ore

R.	I.		II.		III.		IV.		V.		VI.		VII.		VIII.		IX.		X.	
	Attecchimento	Esito	Attecchimento	Esito	Attecchimento	Esito	Attecchimento	Esito	Attecchimento	Esito	Attecchimento	Esito	Attecchimento	Esito	Attecchimento	Esito	Attecchimento	Esito	Attecchimento	Esito
1	..	..	..	..	..	..	..	..	+	t. gr. 7	—	t. gr. 0	—	t. gr. 0	—	t. gr. 0	—	t. gr. 0	..	..
2	..	..	..	..	..	..	..	..	+	» 13	—	» 0	+	» 0	—	» 0	—	» 0	..	..
3	..	..	..	..	..	..	..	..	+	» 20	—	» 0	+	» 0	+	» 0	+	» 0	..	..
4	..	..	..	..	..	..	..	..	+	» 18	+	» 0	+	» 0	+	» 0	+	» 0	..	..
5	..	..	..	..	..	..	..	..	+	» 0	+	» 0	+	» 0	+	» 0	+	» 0	..	..
									Peso med. 14.6		Peso med. 0 Scomparsa ultimo tumore il 30 luglio 1910		Peso med. 0 Scomparsa ultimo tumore il 28 agosto 1910		Peso med. 0 Scomparsa ultimo tumore il 6 agosto 1910		Peso med. 0 Scomparsa ultimo tumore il 28 agosto 1910			

Questi risultati generalmente con un decorso più duraturo che nei controlli:

15 luglio 1910. Tumore *B* in poltiglia.

		+ Soluzione fisiologica		+ Siero sanguigno di Ratto con tumore		+ Sangue integrale di Ratto con tumore	
		Attecchim.	Esito finale	Attecchim.	Esito finale	Attecchim.	Esito finale
I. Controllo. Innesto immediato . .	1	+	tum. gr. 40	+	tum. gr. 34	+	tum. gr, 35
	2	+	» 35	+	» 38	+	» 40
	3	+	» 32	+	» 41	+	» 45
	4	+	» 42	+	» 42	+	» 38
	5	+	» 60	+	» 36	+	» 37
			Peso medio . . 41.8		Peso medio . . 38.2		Peso medio . . 39
		Dopo 29 ore in ghiacciaia.					
II. Dopo 29 ore in ghiacciaia . . .	1	+	tum. gr. 13	+	tum. gr. 18	+	tum. gr. 14
	2	+	» 16	+	» 17	+	» 15
	3	+	» 15	+	» 30	+	» 18
	4	+	» 0	+	» 20	+	» 0
	5	+	» 0	+	» 25	+	» 0
			Peso medio . . 8.8		Peso medio . . 22		Peso medio . . 9.4
		Dopo 48 ore in ghiacciaia.					
III. Dopo 48 ore in ghiacciaia . .	1	+	tum. gr. 15	+	tum. gr. 20	+	tum. gr. 10
	2	+	» 13	+	» 28	+	» 12
	3	+	» 0	+	» 43	+	» 8
	4	+	» 0	+	» 35	+	» 15
	5	+	» 0	+	» 26	+	» 0
			Peso medio . . 5.6		Peso medio . . 30.4		Peso medio . . 9

In generale durata in vita degli animali più lungamente che nei controlli.

13 dicembre 1910. Tumore *C* in poltiglia.

		+ Soluzione fisiologica			+ Siero sangue di cane normale	
		Attecchim.	Esito finale		Attecchim.	Esito finale
I. Controllo. Innesto immediato . . .	1	+	tumore gr. 24	1	+	tumore gr. 14
	2	+	» 13 9	2	+	» 20
	3	+	» 27.4	3	+	» 30
	4	+	» 9.8	4	+	» 42
	5	+	» 29.3	5	+	» 5
			Peso medio . . 20.8			Peso medio . . 22.2
		Dopo 13 ore in termostato.				
II. Innesto. Dopo 13 ore in termostato	1	+	tumore gr. 15	1	+	tumore gr. 33.5
	2	+	» 18.8	2	+	» 33
	3	+	» 18.	3	+	» 24.6
	4	+	» 19	4	+	» 28
	5	+	» 21	5	+	» 3[illegible]
			Peso medio . . 1[illegible].3			Peso medio . . 30.4
		Dopo 70 ore in termostato.				
III. Innesto. Dopo 70 ore in termostato	1	—	tumore gr. 0	1	—	tumore gr. 0
	2	—	» 0	2	—	» 0
	3	—	» 0	3	—	» 0
	4	—	» 0	4	+	» 0
			Peso medio . . 0			Peso medio . . 0

Risultati a parità di tempo.

Questi risultati, non credo, che si possano riferire a fattori nutritizî in generale e tanto meno nel senso ristretto dell'Ehrlich.

La meglio conservata vitalità dell'innesto, tenuto in contatto con siero sanguigno di ratto portatore di neoplasma, naturalmente non depone per la mancanza o deficienza in esso d'una sostanza nutritiva qualunque, dato che il tumore in queste circostanze sia capace di fenomeni trofici.

È assai dubbio se un tumore, tolto da un organismo e posto in un altro, abbia sulle prime la facoltà d'assumere sostanze circolanti, anche in un ospite omogeneo, senza un breve periodo d'inanizione, in cui si compia un adattamento o meno degli elementi cellulari al nuovo ambiente biochimico.

Comunque, nelle nostre esperienze, abbiamo un ugual comportamento biologico dell'innesto, sia quando è stato in contatto con siero sanguigno eterogeneo e sia quando ha subìto l'azione di quello d'un animale omogeneo portatore di neoplasma.

Mancando nel siero eterogeneo un potere citolitico peculiare, di fronte alla costante necrosi, che subisce il trapianto nei corrispondenti animali, siamo costretti ad ammettere, che in essi il tumore è incapace di nutrizione per uno stato inadatto della composizione chimica dei loro liquidi.

Quindi nel siero eterogeneo, come in quello di ratto sarcomatoso, i quali dànno risultati simili, se fenomeni nutritizî avvengono, questi sono trascurabili e tanto meno capaci di spiegare la condotta generale di queste esperienze.

Nel tumore, che è stato in soluzione fisiologica, si ha l'estrinsecazione d'una vitalità uguale o minore a quella dello stesso neoplasma, tenuto invece negli anzidetti sieri, cosicchè questi ultimi ci appaiono degli ambienti ugualmente o meglio adatti alla conservazione dell'elemento neoplastico.

Se costantemente nella prima condizione il tumore si mostrasse ugualmente virulento, si potrebbe senz'altro pensare, che questi varî ambienti si comportino come indifferenti; ma la disuguaglianza, quando esiste, induce a cercare in questi casi un qualche nuovo fattore.

Però si può ugualmente assegnare ai sieri un significato indifferente, attribuendo la diversità dei risultati ad uno stato fisico-chimico della soluzione cloruro-sodica, meno adatto alla sussistenza del neoplasma, che quello del liquido sanguigno.

Recentemente, tanto per le cellule di tessuti comuni, che neoplastici, è stata sostenuta una lunga persistenza vitale dell'elemento a temperatura di 37° C., in siero eterogeneo coagulato; quando nello stesso siero, allo stato liquido ed in identiche condizioni, non è possibile la vita oltre i due giorni.

Probabilmente, con metodo biologico, si dovranno ridurre i limiti della vitalità in queste circostanze; ma è evidente, che in esse, per l'eterogeneità e coagulazione del siero, gli scambî nutritizî devono essere ancora più scarsi, eppure è sempre possibile la vita per qualche tempo.

Cosicchè bisogna escludere, che i risultati da noi ottenuti possano riferirsi a condizioni nutritizie variabili nei diversi sieri, tanto più, che un massimo di lesione neoplastica si nota in quello di ratto normale, dove tali sostanze non possono far difetto.

Bisogna quindi ammettere, che il potere citolitico del ratto normale ed immune si deve a sostanze chimiche speciali.

Tralasciamo per ora d'intrattenerci sui ratti immuni, dove i risultati suesposti mostrerebbero un potere uguale al normale, perchè esperienze in corso ed in condizione di maggior sensibilità potrebbero mettere in evidenza l'aumento d'una tal proprietà, senza di che, si sarebbe costretti a cercare altrove il fattore immunizzante.

Così pure prescindiamo dai risultati contradditorî forniti dal metodo sierologico, parallelamente condotto sui medesimi tipi d'animali, poichè i due metodi, molto probabilmente, mettono in evidenza sostanze diverse, analogamente forse a quanto avviene nelle ricerche di Freund e Kaminer, in cui i risultati del metodo microscopico non corrispondono a quelli delle precipitazioni.

Resta assodato però, che nel ratto normale esiste un alto potere oncolitico, il quale manca invece nel ratto portatore di neoplasma.

Una tale asserzione può sembrare a prima vista poco esatta, rispetto ai fenomeni ormai accertati dell'oncologia sperimentale, poichè il ratto normale è indubbiamente nel contempo l'animale meglio adatto alla trasmissione dello stesso sarcoma. Però la spiegazione del fatto si trova nella somma dell'azione citolitica del siero con cui l'innesto è stato in contatto, più quell'altra del ratto normale, in cui poi vien portato ed il quale, da solo, in un trapianto comune, in seguito ad un più breve periodo d'incubazione, vinto nei propri poteri di difesa, avrebbe dato luogo ad accrescimento continuo e più rigoglioso del neoplasma.

D'altra parte, trattandosi nelle nostre ricerche di tumori sperimentali, ne risulta, che l'alto potere citolico d'un ratto normale si abbassa in seguito allo sviluppo d'un tumore e che quindi una tale lesione può essere secondaria alla crescenza del tessuto neoplastico stesso.

Questo non toglie, che un'alterazione simile dei liquidi organici non possa preesistere in quegli individui, predisposti ai tumori spontanei.

Però, desumere nel momento la primitività d'una tal discrasia nell'origine dei tumori, è cosa prematura, sebbene non inverosimile.

L' avere osservato nell' uomo, persistenza dell' abbassamento oncolitico dopo qualche tempo dall'operazione, creduta radicale, del neoplasma, può deporre per una tale ipotesi; però non molto validamente, poichè si sa quanto difficile è l'asportazione completa del morbo, da una parte e non si conosce, dall'altra, il meccanismo di produzione d'una tale difesa e quindi quello della sua azione e possibile alterazione.

Si può pensare che, come negli organismi in genere esiste una ricettività diversa rispetto ai varî germi patogeni, preparata da infezioni multiple, ripetute e passate inosservate durante la vita, così, accanto ad essa, può trovarsi una resistenza variabile alle proliferazioni, specie neoplastiche, conferita dal disfacimento continuo, fisiologico degli elementi cellulari dell'organismo stesso.

Nella qualità e quantità dei tessuti distrutti od alterazione degli organi capaci di riceverne lo stimolo, può risiedere la causa delle variazioni qualitative e quantitative dei neoplasmi nelle diverse età.

A fondamento d'una tale ipotesi starebbe, in primo luogo, la specificità del potere citolitico stesso.

Questo fenomeno, rispetto la specie animale, si osserva nelle ricerche da me fin'ora compiute; ma vien negato invece da quelle di Kraus e v. Graff, relativamente

alle cellule neoplastiche umane, però il loro metodo non garentisce esattamente delle condizioni biologiche degli elementi trattati.

Ulteriori ricerche faranno miglior luce su questi ed altri problemi affini.

Nondimeno, anche attualmente, abbiamo delle affermazioni, le quali possono farci ricollegare alcuni stati d'immunità col potere citolitico fin'ora studiato e rilevarne possibili esaltamenti ed attenuazioni.

Secondo la mia esperienza, il ratto, in cui l'innesto è suscettibile d'involuzione spontanea, generalmente è unico nella generazione. In esso fin da principio il neoplasma mostra un decorso meno rapido che negli altri, i quali possono venire considerati come controllo. In identiche condizioni possiamo avere, che il tumore continui ad evolversi lentamente o che, invece, s'involva in un'epoca quasi determinata intorno al 20° giorno.

Quindi possiamo ammettere, che la lenta evoluzione del neoplasma sia indice d'un alto potere ancolitico preesistente in questo ratto speciale, superiore alla norma, e che l'esito finale è in rapporto con un'esaltamento o meno di questo stesso potere; poichè qualunque fattore, partentesi dal tumore, nei due casi resta costante e se l'esito varia, vale a dire che, varia la facoltà di reazione negli ospiti corrispondenti.

Generalmente un secondo innesto nel periodo di riassorbimento d'un primo non attecchisce; ma alcune volte provoca dei fenomeni particolari.

Ho potuto osservare, infatti, in alcuni casi di questo genere d'involuzione, che, portando un secondo innesto nel lato opposto, quando il tumore era molto ridotto o di recente completamente scomparso, quest'ultimo si è ridestato a novella vita, sebbene precaria, poichè dopo breve sviluppo i due tumori si sono riassorbiti. Analogamente ho notato alle volte, il risveglio ed evoluzione continua d'un trapianto, che pareva da qualche tempo fallito, per riinnesto nel sottocutaneo del fianco opposto, con attecchimento, o senza, di quest'ultimo.

Tali fenomeni naturalmente inducono a pensare, che nei ratti in parola esisteva uno stato di resistenza speciale, il quale venne turbato da un innesto succedaneo.

Questo, insieme col traumatismo, può avere agito introducendo nell'animale altra sostanza, capace d'impegnare parte dei suoi principî immunizzanti, d'onde la rievoluzione temporanea o addirittura evoluzione continua d'un innesto, che trovavasi nello stato di latenza o quasi. D'altronde la nuova poltiglia neoplastica iniettata, che in primo tempo ha deteriorato la condizione immunizzante l'ospite, in secondo tempo può aver contribuito direttamente od indirettamente a rafforzarla.

Però s'è dato ancora che, durante l'involuzione d'un innesto contemporaneo, bilaterale a tumori disuguali, togliendo l'uno molto ridotto di volume, quando l'altro sembrava completamente riassorbito, quest'ultimo è ricomparso e, raggiunte le dimensioni d'un cece, è tornato ad involversi.

Il tumore asportato, trasmesso a 4 ratti, in due diede attecchimento ed evoluzione continua fino alla morte. Eppure questo, lasciato nell'ospite primitivo, sarebbe andato incontro a riassorbimento completo.

Tal risultato, come quello di trapianti simili, e l'esito diverso degli altri innesti della corrispondente generazione, ci lasciano considerare, che nulla di primitivo ha

in sè il tumore, che possa giustificare la propria involuzione e se dà segni d'una lesione questa è naturalmente un'alterazione subita.

Quindi la causa della regressione risiede nell'ospite speciale. In questo, in seguito all'asportazione completa del tumore, si manifestò un abbassamento del valore citolitico dei suoi liquidi, senza introduzione di nuova sostanza neoplastica; come senza di questa e senza parte di quella che possedeva, fu possibile la ripristinazione della sua difesa.

Da ciò naturalmente si deduce, che il semplice traumatismo basta a turbare l'equilibrio oncolitico d'un ratto in via d'immunizzazione, agendo sullo stato generale, per la qual cosa si vede lo stato immunitario in relazione con condizioni generali dell'organismo.

Con questo non intendiamo negare il rapporto esistente fra citolisi neoplastica ed immunizzazione, poichè le condizioni di resistenza di questi ratti speciali, in cui il tumore è suscettibile d'involuzione, restano rafforzate dalla regressione, dal momento che in essi non solamente non è possibile lo sviluppo continuo d'innesti successivi, ma ancora quest'ultimi, portati fino a 4 mesi dopo l'involuzione, se attecchiscono, mai raggiungono le dimensioni del primo.

Così abbiamo messo in evidenza un potere citolitico nei ratti normali, il quale regola probabilmente la loro ricettività di fronte alla virulenza dei trapianti neoplastici omogenei e che cade in seguito allo sviluppo di questi.

III.

Istituto di clinica chirurgica generale della R. Università di Siena
diretto dal prof. D. Biondi

Su talune cisti congenite del collo di origine branchiale e parabranchiale

Studio patogenetico e clinico

per il dott. prof. ORESTE CIGNOZZI, assistente e docente in patologia speciale chirurgica.

(*Continuazione e fine, vedi fasc. 1, 2 e 3*).

Il dotto paratiroideo è stato riscontrato, secondo le ultime ricerche, negli animali e più frequentemente nelle paratiroidi umane. Pepere, accettando le idee del Benjamins, parla di un vero dotto paratiroideo, cioè di una formazione canalicolare, che partendo dalla paratiroide conduce al tratto tireoglosso o al dotto tireofaringeo. Tale dotto sarebbe rappresentato o da una formazione a canale o da una vescicola, o da una cisti. Da principio il dotto è al centro della ghiandola, ed è circondato da tessuto connettivale, che lo fa distinguere bene dal parenchima ghiandolare, ma poi si sposta verso la periferia; riguardo alla sua forma si nota come si possa avere un passaggio dalle formazioni canalicolari a quelle cavitarie e cistiche più o meno sviluppate; ma sempre in continuo rapporto col tessuto paratiroideo, specie negli animali

adulti e nell'uomo; o sono incluse nelle paratiroidi, o si trovano nel connettivo della capsula delle ghiandole stesse; e sono tappezzate da epitelio polimorfo cubico o appiattito o raramente ciliato. Le cisti, che rappresentano nell'adulto il dotto paratiroideo, provenendo dai resti di esso hanno l'epitelio assai basso e raramente ciliato; esse sono piccole se hanno uno sviluppo intraghiandolare; più grandi invece, e talora peduncolate se si estrinsecano fuori della ghiandola, dette appunto estraghiandolari, e sono provviste di una capsula fibrosa, che isola il dotto dal tessuto paratiroideo. Il dotto paratiroideo nascerebbe dall'abbozzo della paratiroide, cioè dalla quarta tasca branchiale la superiore, e dalla terza l'inferiore. Quindi risulta da queste recenti ricerche embriologiche ed embriogenetiche che fra le cisti parabranchiali vanno considerate oltre quelle di origine tireofaringea anche quelle del dotto paratiroideo. Avuto riguardo adunque alla disposizione del dotto paratiroideo possiamo ammettere, che le produzioni cistiche, che da esso si formano assumono ora la varietà intraghiandolare ed ora la estraghiandolare. Le prime sono più piccole, con epitelio cilindrico vibratile in molti punti, in altri con epitelio cubico; queste sviluppandosi debbono produrre, benchè limitate da una capsula connettivale, un'atrofia della ghiandola per compressione, prodotta dalla cisti nel suo sviluppo interstiziale.

Quelle invece che si sviluppano nella parte estraghiandolare, sono più grosse e non dànno che leggere atrofie ed in alcuni punti soltanto della ghiandola e sono rivestite da cellule più basse senza o con pochi elementi ciliati.

Il decorso clinico di queste produzioni parabranchiali paratiroidee è molto lento, e lo sviluppo della cisti si avvera nel periodo di alcuni anni in modo subdolo, esse raggiungono in media il volume di un uovo di gallina, sono sferiche e situate alle regioni laterali del collo, al disotto della regione tiroidea. La pelle che le ricopre non presenta alcuna alterazione, la cisti non presenta spostabilità durante i movimenti di deglutizione.

La superficie di esse è liscia, la consistenza teso-elastica e lontanamente fluttuante come se contenesse del liquido ad alta tensione, con limiti ben netti e mobile talora passivamente; e può il suo polo inferiore arrivare in basso presso allo sterno; non esiste dolorabilità, il sistema ghiandolare linfatico è integro, assenza di fatti febbrili.

Vediamo subito che la ubicazione di queste cisti è alquanto più bassa di quelle branchiali; però quasi nella stessa regione, dove si riscontrano le cisti parabranchiali tiroidee, con le quali possono benissimo confondersi.

Tuttavia non si possiedono segni specifici, che valgano a farcele differenziare, per cui dovremo riservare ogni sicura diagnosi all'esame microscopico, che ci potrà delucidare le alterazioni specifiche delle pareti cistiche in base alle quali noi possiamo ricostruire la natura e l'embriogenesi di queste produzioni cistiche.

Considerazioni etiologiche.

In base ai dati embriogenetici suesposti ho in certo qual modo illustrato la patogenesi delle diverse formazioni cistiche del collo, che noi siamo soliti chiamare congenite, inquantochè ripetono la loro origine da anomalie di sviluppo dei varii organi e tessuti, che sono connessi agli abbozzi degli archi branchiali, da cui la denominazione di branchiali a quelle cisti che si generano da parti derivanti direttamente dagli archi, specie il secondo, che dà un maggior contingente; mentre riserveremo il nome di parabranchiali a quelle, che si producono a spese degli annessi dell'arco quali sono in ispecie quelle derivanti delle tiroidi accessorie e dalle paratiroidi.

In base all'osservazione giornaliera, che la clinica ci fornisce, noi vediamo che quasi tutti gli infermi, che portano simili lesioni, hanno un'età che oscilla dai 15 ai 30 anni, e raramente noi constatiamo dei tumori cistici al momento della nascita, i quali rappresentano una bassissima percentualità dei casi totali. Non solo questo, ma anche il fatto che essi non possono attribuire a cause certe e determinate lo sviluppo delle loro tumefazioni cistiche, e che la loro evoluzione è lenta e subdola, ci rendono alquanto difficile l'interpetrazione etiologica, secondo la quale noi vediamo prodursi delle cisti a carico di frammenti microscopicamente minimi e di porzioni di dotti, che normalmente sono involuti e scomparsi al momento della nascita ed anche prima.

Al pari di quello che avviene in altri punti dell'organismo e per speciali apparati e tessuti, noi dobbiamo in patologia dare una grande importanza a taluni periodi della vita, ed a taluni stati ed abitudini, nonchè ai traumi, anche di poco conto, ed ai processi infettivi.

All'epoca dello sviluppo, che coincide dai 12 ai 15 anni noi osserviamo un rigoglio ed una proliferazione molto attiva di tutti i tessuti ed è in quest'età appunto che vediamo svolgersi i fenomeni più importanti dell'attività umana, specie nel campo della vita sessuale.

È a questo periodo che raggiungono il loro completo sviluppo taluni agenti a secrezione interna, come ad esempio le ovaie, i testicoli, le tiroidi, le paratoidi, e si rendono atrofiche altre, come ad esempio, la ghiandola timo.

Per cui nessuna meraviglia se da residui anomali compatti o cavi come ad esempio è il tratto tireoglosso o il dotto branchiale, tireofaringeo e paratiroideo possono lentamente formarsi delle produzioni cistiche, le quali stanno a rappresentare un'atipica funzione dell'epitelio che tappezza queste primitive cavità, ed a seconda della potenza funzionale e del grado di sviluppo della cellula epiteliale noi vedremo variare il volume ed il decorso delle singole cisti congenite del collo. Infatti appena si è reso cavo uno dei segmenti dei dotti sopracennati, cominciano subito i fenomeni attivi secretorii, i quali pos-

sono ripetere funzioni simili a quelle, a cui l'epitelio che le genera è devoluto, e così aversi produzioni cistiche, che nel loro contenuto rassomigliano ad organi normalmente e fisiologicamente normali. Così vediamo nelle cisti tireoglosse, in quelle parabranchiali da tiroidi accessorie ed in quelle paratiroidee la presenza di sostanza colloide o mucoide, nelle cisti branchiali mucoidi produzione di mucina; in quelle dermoidi branchiali sfaldamenti epiteliali, presenza di peli e sostanza poltacea untuosa prodotta a preferenza dalle ghiandole sebacee.

Sebbene gl'infermi si presentino a noi dopo molti anni dal periodo di sviluppo del loro organismo, ed essi non sappiano precisarci l'epoca, nella quale è insorta la tumefazione, la quale, come ho più volte ripetuto, è a decorso molto lento e subdolo, pure noi in molti soggetti intelligenti possiamo assicurarci, che l'inizio delle cisti è collegata appunto al periodo della pubertà, specie nelle donne. Nella patologia di altre lesioni, specie le dermoidi ed teratomi dell'ovaio e del testicolo, noi diamo una grande importanza etiologica all'epoca dello sviluppo; per cui io credo che anche per queste forme cistiche congenite del collo di origine embrionaria noi dobbiamo tenere presente questo fattore, che in molti casi può essere chiamato come efficiente nel determinismo di una cisti a carico di resti embrionarii.

Un altro stato fisiologico speciale può nella donna concorrere allo sviluppo di cisti del collo e questo è dato dalla gravidanza. Sappiamo come durante la gestazione molti degli organi a secrezione interna aumentano la loro attività secretoria e come appunto l'organismo materno ha di bisogno di un grande scambio nutritivo per equilibrare il ricambio organico, che viene ad essere molto modificato nelle gravide. È di comune osservazione come la ghiandola tiroide possa assumere uno sviluppo esagerato e come l'insorgere di un adenoma tiroideo è spesso legato ai fatti gravidici e del soprapparto e quindi possiamo ammettere che la gestazione può in taluni soggetti predisposti, e che presentino anomalie di sviluppo embrionario a carico delle varie parti degli archi branchiali, essere la causa dell'inizio di una cisti.

Alcune abitudini possono agevolare l'insorgere delle varie produzioni cistiche del collo, l'uso di collane strette, le stecche laterali rigide dei colli delle donne, che determinano compressione continuata, agiscono come dei piccoli traumi contundenti ed eccitanti per cui per queste compressioni e sfregamenti anomali può un residuo di dotto embrionario od un accumulo di cellule atipiche epiteliali proliferare e dare luogo ad un prodotto cistico.

Maggiore importanza forse hanno i traumi di una certa entità; un colpo di bastone sulla regione laterale del collo, una caduta su di un masso, un pugno violento possono segnare l'inizio di una proliferazione cistica.

Altri fattori patologici possono intervenire nella genesi e nello sviluppo di talune cisti. Abbiamo visto come talune vadano incontro tanto spesso alle

complicazioni flogistiche, abbiamo anche discusso come le cisti mucoidi branchiali sono quelle che dànno il maggiore contributo alla suppurazione; orbene, una lesione purulenta intracistica può benissimo determinare una maggiore eccitazione alla proliferazione ed aumentare sensibilmente la produzione delle ghiandole contenute nelle pareti cistiche. Infatti noi vediamo spesso clinicamente questo fatto, che ho riscontrato anche nella mia seconda osservazione, che i soggetti fanno rimontare l'inizio di tutti i disturbi e quindi della tumefazione all'apparire dei fenomeni flogistici locali.

Gli studii recenti sul comportamento delle tiroidi, delle tiroidi accessorie e delle paratiroidi di fronte alle varie forme morbose infettive acute o a decorso cronico ci hanno dimostrato in quest'ultimo decennio, che l'apparecchio tireoparatiroideo aumenta la sua attività secretoria. I primi fatti coi quali la tiroide risponderebbe alle infezioni generali dell'organismo ed anche a quelle locali, prodotte in via sperimentale, consisterebbero in una esagerata ipersecrezione di sostanza colloide ed in un'altra proliferazione dell'epitelio, dovute allo stimolo esercitato dal prodotto tossico delle infezioni. La sostanza colloide secreta in quantità esagerata, passando nei linfatici perifollicolari, nella maniera dimostrata dal mio maestro prof. Biondi, permetterebbe ai follicoli, che ne sono svuotati, di entrare in proliferazione epiteliale nel tempo stesso che si verificherebbe un'abbondante neoformazione di follicoli, come è stato osservato dal Torri, allievo di Maffucci. In base adunque a questi risultati sperimentali ed anatomici è logico ammettere come queste stesse tossine oltrechè agire sull'apparecchio tireoparatiroideo normale, possono anche agire sulle sue appendici e sulle varie produzioni embrionarie che, dato lo stimolo esagerato, possono entrare in proliferazione ed aversi così l'inizio di una cisti del collo.

È certo che ancora dal punto di vista della clinica dobbiamo assodare molti fatti, che spesso sfuggono ad un'indagine anche accurata, e queste difficoltà a preferenza le dobbiamo all'ignoranza di molti infermi, che si presentano alla nostra osservazione, i quali non sono in grado di darci quelle delucidazioni, che noi da loro richiediamo. Però restano discretamente chiarite alcune circostanze che ci indicano quale importanza noi dobbiamo attribuire a taluni fattori, per cui siamo del parere che molte delle produzioni cistiche congenite del collo sono legate nel loro sviluppo a talune epoche della vita, che coincidono più sovente con quella della pubertà, ed a taluni stati speciali dell'organismo, come ad esempio, la gravidanza, non potremo del resto trascurare l'importanza etiologica di taluni traumi e delle infezioni locali e generali acute e subacute; per cui possiamo affermare che a molte di queste cause è legata la genesi o meglio l'inizio della cisti del collo, il cui substrato patogenetico è basato su anomalie di sviluppo embrionarie, sopra ricordate.

Diagnosi anatomica.

Riassumerò brevemente i caratteri principali anatomici, per cui nella maggioranza dei casi è possibile fare un'esatta diagnosi di natura delle cisti congenite del collo. Ho ripetutamente dimostrato come la diagnosi spetti sovente all'esame istologico ed è mercè taluni caratteri speciali, che si possono riscontrare a carico delle pareti delle cisti, ma più per talune produzioni patognomoniche, che è possibile stabilire esattamente la diagnosi.

Se nelle pareti di una cisti noi riscontreremo del tessuto tiroideo, sia sotto forma di follicoli che di acini più o meno tipici, diremo trattarsi di una cisti tiroidea; ma a seconda dell'ubicazione della cisti, se mediana sarà diagnosticata per tireoglossa, se laterale la chiameremo parabranchiale tiroidea, in connessione o con una tiroide aberrante o col dotto tireofaringeo.

Quando invece si noterà del tessuto paratiroideo e la cisti sarà laterale, ammetteremo indubbiamente che è parabranchiale ed originata dal dotto paratiroideo. Se l'esame istologico ci farà scorgere sulle pareti cistiche dei follicoli linfatici e delle ghiandole mucose, tenuto conto anche della morfologia dell'epitelio, e se la cisti è laterale, dovremo concludere per una cisti mucoide branchiale di origine endodermica dalla seconda tasca branchiale.

Se la parete interna è tapezzata da tipici elementi dermici ed epidermici con le speciali produzioni cutanee, ghiandole pilifere, sebacee e sudoripare, la diremo dermoide-branchiale, originata dal foglietto esterno del secondo arco.

Diremo invece di essere di fronte ad una cisti branchiale mista quando il rivestimento epiteliale presenterà caratteri epidermici o caratteri endodermici a tipo rudimentale ed ibrido.

Però non sempre l'esame microscopico ci fornisce la possibilità di sorprendere nello spessore delle pareti cistiche, queste varie produzioni sopra ricordate, la cui presenza indubbiamente ci farà stabilire una diagnosi diretta.

Nell'indagine istologica di queste formazioni cistiche è precetto di essere più pazienti possibile, talora dopo talune centinaia di sezioni, se accuratamente andremo ad esaminarne altre per esteso, potremo cadere su zone, le quali presentano nuovi e speciali caratteri, in base ai quali potremo formulare la diagnosi esatta ed indiscussa; per cui prima di pronunziarci è necessario che passino sotto il nostro occhio buona parte delle svariate zone delle pareti cistiche. In altri casi anche un'accurata e laboriosa ricerca può riuscire negativa per quanto concerne la presenza di elementi specifici ed allora sarà giocoforza aiutarci sia con la morfologia dell'epitelio, come anche coi dati dell'ubicazione della cisti.

In prima linea sarà facile distinguere se si ha da fare con una produzione endodermica o ectodermica pei caratteri differenziali dell'epitelio. Di fronte ad una cisti, che ha un rivestimento epiteliale cilindrico e talora ci-

liato, e che risieda sulla linea mediana, diremo che si tratti di una tireoglossa, se invece è laterale potremo ammettere una cisti parabranchiale tiroidea o paratiroidea. Quando invece l'epitelio è piuttosto appiattito e presenta produzioni mucose, ammetteremo una cisti mucoide branchiale.

Oltre a questi caratteri istologici speciali e generali sopra ricordati è necessario che il chirurgo tenga in certa considerazione parte dei caratteri grossolani e topografici che la cisti può presentare. La cisti dermoide branchiale ha in molti casi un contenuto *sui generis,* del quale abbiamo parlato, la mucoide pel suo contenuto mucoso si differenzia appunto dalla precedente: ma può rassomigliare alle parabranchiali tiroidee e paratiroidee.

La cisti tireoglossa ha sede esclusivamente mediana, le branchiali e le parabranchiali sono per lo più laterali, le branchiali stanno ad un livello più alto del capo tiroide, le parabranchiali possono trovarsi sotto di esso.

Ma, come ho detto, tutti questi caratteri grossolani presi a sè non hanno alcun valore specifico, il quale può essere raggiunto solo con l'esame istologico e con il reperto di produzioni speciali patognomoniche.

Diagnosi clinica.

Qui il valore dei varii segni è talora insufficiente a stabilire un'esatta diagnosi e se talora noi siamo in grado di affermare di essere di fronte ad una formazione cistica, spesso noi non possiamo differenziare una delle varietà sopra descritte.

In genere assodata la diagnosi di cisti, col criterio della sede noi in certo qual modo possiamo orientarci sulla natura di essa, se mediana diremo con grande probabilità che essa è tireoglossa, ma se è laterale dovremo eseguire altre indagini ed arrivare alla diagnosi di probabilità per via di esclusione. Una cisti che si estrinseca alla parte alta della regione cervico-laterale e che occupi la regione sottomascellare e si estrinsechi verso la regione parotidea e che presenti il carattere di una fluttuazione pastosa elastica, la diagnosticheremo per dermoide branchiale. Quando invece occupi la regione carotidea, dietro i fasci muscolari dello sterno-cleido-mastoideo, ad un livello superiore del corpo tiroide e con netta fluttuazione, la potremo considerare come mucoide branchiale. Propenderemo per una cisti parabranchiale quando ha sede sulla regione laterale del collo, ma ad un livello più basso del corpo tiroide.

Se questo schema topografico può aiutarci in certo modo, noi non possiamo fare conto assoluto del criterio della sede, poichè può darsi benissimo che una dermoide branchiale venga a trovarsi sulla linea mediana ed una parabranchiale tiroidea stia al disopra del corpo tiroide.

In taluni casi il criterio del volume può esserci di aiuto relativo, le dermoidi hanno un maggiore volume di tutte, seguono poi le mucoidi e le tireoglosse, vengono in seguito le parabranchiali tiroidee ed in ultimo le paratiroidee.

Anche la consistenza può essere varia a seconda della quantità del liquido cistico; a moderata tensione le dermoidi presenteranno una sensazione fluttuante pastosa elastica, le mucoidi una netta fluttuazione, mentre le parabranchiali, in cui la tensione del liquido è per lo più alta, sono tese elastiche; ma come si comprende queste piccole variazioni nell'apprezzamento della fluttuazione non possono assurgere a caratteri differenziali certi, specie in produzioni un po' profonde.

Alcuni hanno richiamato l'attenzione sulla spostabilità o meno delle cisti del collo durante i movimenti di deglutizione, ed hanno ammesso ch le cisti tiroidee seguono il movimento del tubo laringeo; mentre le branchiali e le paratiroidee no. Però se si pensa alla varia inserzione dei peduncoli delle diverse specie di cisti si vedrà che talora una dermoide può prendere attacco all'osso joide e seguire i movimenti, mentre le parabranchiali tiroidee non prendere inserzione e non seguire quindi l'abbassamento e l'innalzamento del laringe, per cui anche questo criterio è molto incerto essendo variabili le inserzioni, che tutte le cisti congenite nel collo possono pigliare coi diversi organi. Si è anche ricorso alla puntura esplorativa come mezzo di diagnosi della natura della cisti: con un tale criterio possiamo distinguere una dermoide a contenuto semoloso da una mucoide branchiale o da una parabranchiale, ma difficilmente con tale mezzo potremo differenziare una mucoide branchiale da una parabranchiale tiroidea o paratiroidea; come pure di fronte ad una dermoide con contenuto sieroso noi correremo il rischio di sbagliare la diagnosi al pari di quando si ha da fare con una mucoide suppurata.

Clinicamente adunque ci dobbiamo spesso contentare di enunziare la diagnosi generica di cisti del collo e solo in alcuni casi possiamo anche formulare in via di probabilità la patogenesi della produzione in base a taluni caratteri sopra riferiti, che però non hanno valore assoluto. E' certo che il nostro spirito indagatore sarebbe ben contento se possedessimo dei criterii e dei segni tali da farci ammettere un'esatta e circonstanziata diagnosi, ma d'altro canto, se consideriamo che tutte le varie produzioni cistiche congenite del collo riconoscono un'origine embrionaria molto simile e vicina e che tutte di fronte ai concetti moderni della terapia sono da trattarsi nella stessa ed identica guisa, facilmente ci convinceremo che anche la stessa diagnosi generica di cisti congenita del collo ha sempre un grande valore pei provvedimenti ed i consigli che dovremo e potremo somministrare agli infermi, che si rimettono al nostro giudizio ed alle nostre cure. Quindi è di massima importanza il sapere ed il potere differenziarle da altre lesioni, che possono presentare una sintomatologia simile in taluni punti.

Le forme morbose, che possono rivestire taluni segni dati anche dalle cisti del collo, sono in prima linea le suppurazioni croniche intraglandolari, specie i linfomi tubercolari caseificati. La sede di queste affezioni sulla regione cervico-

laterale, proprio su quella dello sterno-cleido-mastoideo, i segni evidenti della fluttuazione, la forma rotondeggiante possono in casi speciali procurare delle serie difficoltà nel diagnostico. Le forme tipiche di tubercolosi ghiandolare, in cui siano prese intiere catene ghiandolari e si abbiano altre lesioni specifiche pregresse o concomitanti, non possono certo farci cadere in errore. Ma di fronte a lesioni circoscritte ghiandolari, in cui la fusione è a carico di una sola ghiandola profonda, spesso non sarà così facile saper decidere fra una cisti in cui sono sopravvenute complicazioni flogistiche ed un linfoma suppurato.

In questi casi complicativi la presenza della febbre, la dolorabilità locale, un certo rapido aumento della tumefazione in lieve volgere di tempo, potranno mascherarci la natura vera del tumore e farci ammettere la lesione più comune, che giornalmente capita alla nostra osservazione, cioè l'ascesso ghiandolare.

In questi casi solo durante l'intervento è possibile formulare la diagnosi; infatti subito scoperte le pareti cistiche ed insolata in parte la tumefazione ci si accorge dell'errore commesso e si esegue la totale enucleazione della massa e del peduncolo. Anche nei casi, in cui non siano sopraggiunte complicazioni infettive, per speciali condizioni della tumefazione, cioè quando è ulcerata profondamante e le pareti sono sotto un'alta tensione, per cui è difficile apprezzare esattamente il senso della fluttuazione, può il chirurgo venire tratto in errore. Però, come ho detto più sopra, durante le manovre operative, specie nell'isolamento, il quale si compie con una certa facilità nelle cisti, e nell'apprezzamento totale e facile della fluttuazione, si può benissimo apprezzare la natura della tumefazione, evitare qualunque lacerazione delle pareti ed eseguire una totale estirpazione della formazione cistica e del suo peduncolo.

Altre lesioni da potersi differenziare dalle cisti del collo sono i tumori cistici della tiroide e quelli delle ghiandole salivari. Facilmente si comprenderà come l'adenoma cistico tiroideo abbia una speciale sintomatologia clinica e come taluni segni specifici, come ad esempio l'ubicazione ed i rapporti intimi col corpo tiroide, varranno a differenziarlo facilmente delle cisti congenite del collo.

I mixomi della parotide e della sottomascellare e la pioscialolitiasi potranno obbiettivamente presentare qualche carattere comune colle produzioni cistiche congenite del collo; ma l'esame più accurato sia riguardo al decorso, ai disturbi subiettivi, ma più ancora i rapporti che essi pigliano con le ghiandole salivari potranno farci fare una esatta diagnosi.

Trattamento.

Le cisti congenite del collo, a qualunque varietà esse appartengano, debbono essere tutte trattate operatoriamente È nostro dovere consigliare sempre l'intervento ai pazienti, che portano simili produzioni cistiche; e tanto migliore sarà il risultato per quanto più presto si sottoporranno alla cura.

Le ragioni per le quali siamo oggi del parere di operare tutte le cisti del

collo stanno riposte più che sui disturbi di lieve conto, che talora possono dare queste produzioni, che difficilmente assumono notevoli proporzioni, invece sulle complicazioni, alle quali possono dare luogo. La prima e più frequente è data dall'insorgere dei processi infettivi intracistici, i quali possono dare fatti locali ed anche fatti diffusi, se non s'interviene a tempo nel dominarli.

In questi casi un'intervento d'urgenza può fare ignorare l'esistenza della cisti ed il trattamento aperto dell'ascesso cistico può dare la sorpresa di vedere installarsi una fistola ribelle ad ogni cura palliativa; che potrà essere rimossa colla sua totale asportazione.

La seconda complicazione, forse più seria, è data dallo sviluppo in data epoca della vita di neoplasmi maligni a carico delle pareti di queste cisti, ed in ispecie dell'adenocarcinoma e del carcinoma.

È da rigettarsi ogni pratica, che tenda in via conservativa ed incruenta, di lasciare in sito la cisti e di agire a mezzo di sostanze chimiche irritanti al fine di distruggere la membrana epiteliale. Dirò subito che un simile trattamento palliativo non può raggiungere dei risultati stabili e definitivi; abbiamo già visto, come resista l'epitelio ai varii processi infiammatorii infettivi, per cui ogni eccitazione chimica non arriva spesso a distruggere la membrana interna, ma possa invece eccitarla in secondo tempo ad una maggiore proliferazione; non solo, ma come sappiamo dall'esperienza quotidiana sullo sviluppo dei neoplasmi, noi corriamo il rischio di provocare un processo neoformativo epiteliale atipico, per cui possiamo vedere insorgere in dati soggetti predisposti ereditariamente ed in talune età della vita un tumore a rapido sviluppo, specie l'adenocarcinoma.

Coll'iniezione di sostanze chimiche caustiche ed irritanti possiamo andare incontro a complicazioni flogistiche, chimiche e batteriche a carico del contenuto cistico, sia immettendo a traverso i varii strati cutanei dei microrganismi nell'interno della cisti, sia preparando un terreno adatto di sviluppo a quelli, che forse sono annidati nelle stazioni linfatiche prossimiori.

Per queste considerazioni noi oggi non possiamo fare a meno di proporre ai nostri infermi, che una cura radicale, con la quale si rimuove *in toto* la cisti ed il suo peduncolo.

La semplice spaccatura della cisti e la sua enucleazione parziale, lasciando che la seconda intenzione elimini il resto delle pareti, è un procedimento poco corretto dal punto di vista chirurgico e poco certo di fronte ai risultati di guarigione definitiva. Operando in tal modo si corre il rischio di fare sussistere una fistola, che poi sarà cosa difficile andare a rimuovere per intero per le aderenze patologiche, oltre delle normali, contratte da questo tramite residuato.

Invece la pratica da consigliarsi sempre e che dà i migliori risultati è quella di eseguire la enucleazione totale della cisti e del suo peduncolo, anche nei casi di complicazioni suppurative della tumefazione, cui sarà precetto indispen-

sabile di evitare qualunque lacerazione delle pareti e di eseguire sempre la sutura completa con la certezza di ottenere quasi sempre una prima intenzione.

Per potere avere agio di enucleare per intero la cisti e di asportarla assieme al suo peduncolo, è necessario avvalersi di una incisione cutanea abbastanza ampia per potere liberamente seguire il peduncolo fino al punto di impianto. La dissezione della parete cistica riesce quasi sempre con una certa facilità; però è necessario di essere ben guardinghi di rispettare gli organi che con essa possano avere dei rapporti, come ad esempio i nervi e le grosse arterie e vene: per cui si aumenterà di precauzione a misura che si procede verso i tessuti profondi. La difficoltà maggiore sta nel seguire il peduncolo in mezzo al fascio nerveovascolare, sul laringe e sul faringe.

Per ovviare a talune di queste difficoltà qualche mese fa il Pandolfini propose le iniezioni intracistiche di sostanze coloranti: specie il bleu di metilene, così nella dissezione può per trasparenza aversi una certa guida nell'isolamento del peduncolo, avvalendosi della differenza di colorito.

Se si pensa però come il sangue, spesso copioso negli interventi in queste regioni del collo, possa mascherare e nascondere la trasparenza del bleu e la facile rottura del peduncolo, possono rendere inutile questa manovra.

A seconda dell'impianto del peduncolo sulle varie parti del collo esso verrà seguìto fino al suo punto d'inserzione e si resecheranno quei tessuti, che lo accoglieranno, come ad esempio, l'osso joide.

Certo che ogni caso richiederà il suo speciale trattamento, però il chirurgo nella cura di queste affezioni cistiche congenite del collo avrà sempre l'avvertenza di enucleare per intero la cisti e di asportarne il peduncolo, e si proporrà sempre nella riunione dei tessuti di ottenere una prima intenzione, cosa non molto difficile in queste lesioni, anche se vi sia una suppurazione intracistica, purchè si osservino quelle norme che ho sopra riferito.

Riassunto.

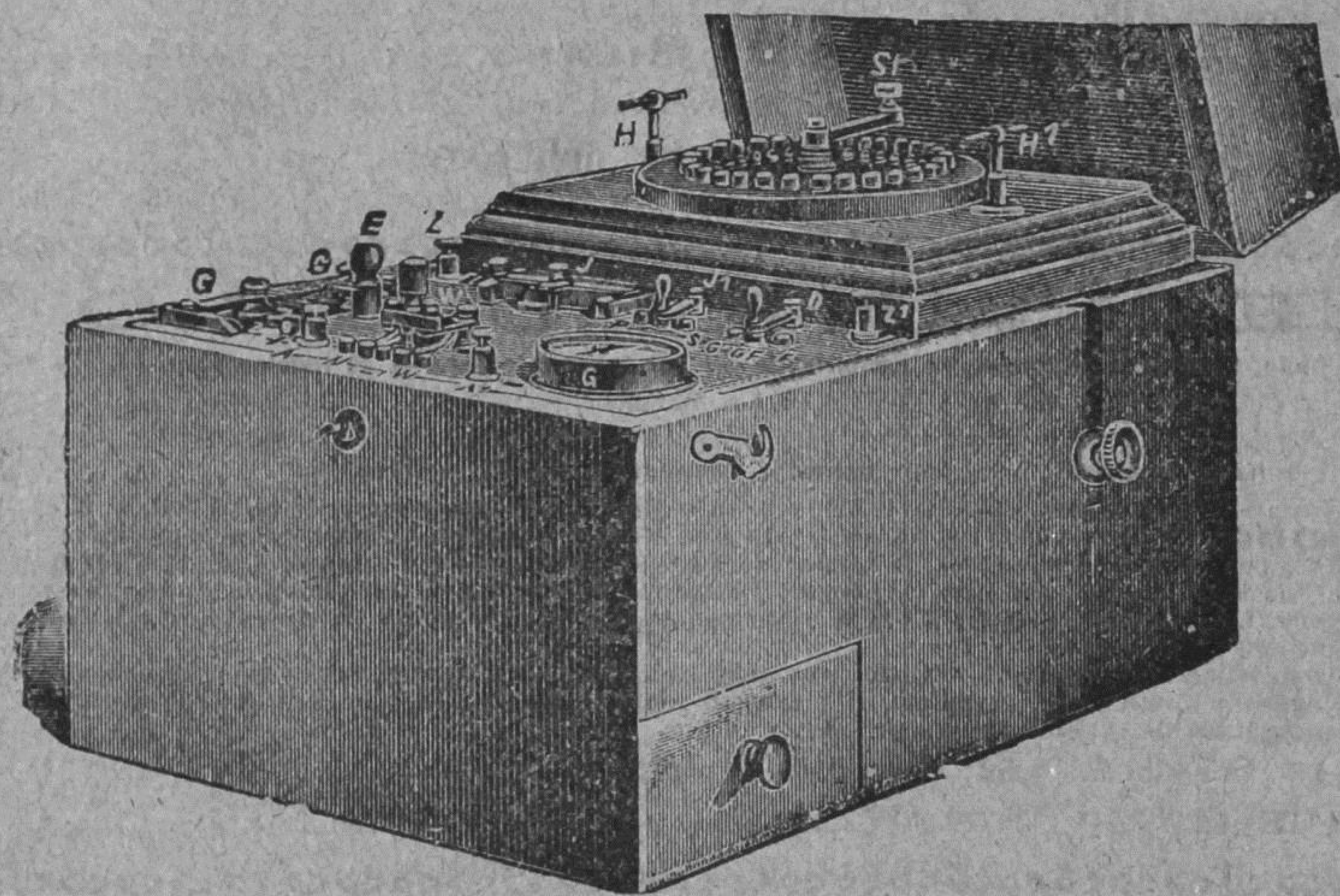
L'A. dopo avere esposte due osservazioni cliniche, corredate dal reperto operativo ed anatomo-patologico, richiama alcune nozioni embriologiche sullo sviluppo degli archi branchiali e sui loro annessi; esponendo la classificazione più adatta delle varie cisti congenite del collo in tireoglosse, branchiali e parabranchiali. In altro lavoro ha trattato di quelle tireoglosse; qui si occupa invece delle branchiali e parabranchiali sia dal punto di vista patogenetico, che anatomo-patologico, sia anche sintomatologico e diagnostico-clinico.

Divide le branchiali in dermoidi, mucoidi e miste e ne tratteggia la loro fisionomia in modo completo.

Studia poi le parabranchiali: cioè quelle derivanti da tiroidi aberranti o dal dotto tireofaringeo e quindi quelle originatesi dal dotto paratiroideo. Dopo di che espone alcune considerazioni etiologiche su queste forme cistiche

Macchine elettriche per uso medico

Lo sviluppo straordinario che va prendendo l'elettroterapia ci ha indotti ad accordarci con ottime fabbriche perchè ci provvedessero di macchine di **speciale fabbricazione, garantite sia per la bontà assoluta di costruzione, sia per il perfetto funzionamento.** Vi sono in commercio macchine di tipi identici a quelli da noi offerti, a prezzi più convenienti, ma noi preghiamo i signori medici di badare in questi acquisti, più che al prezzo, alla solidità ed al perfetto funzionamento delle macchine, perchè le dieci o venti lire risparmiate nell'acquisto se ne vanno triplicate in spese di riparazioni.



Batteria

ad immersione con sommatore a manovella sistema **Glauert** per corrente continua, indotta e per elettrolisi. Leggera, trasportabile, composta di:

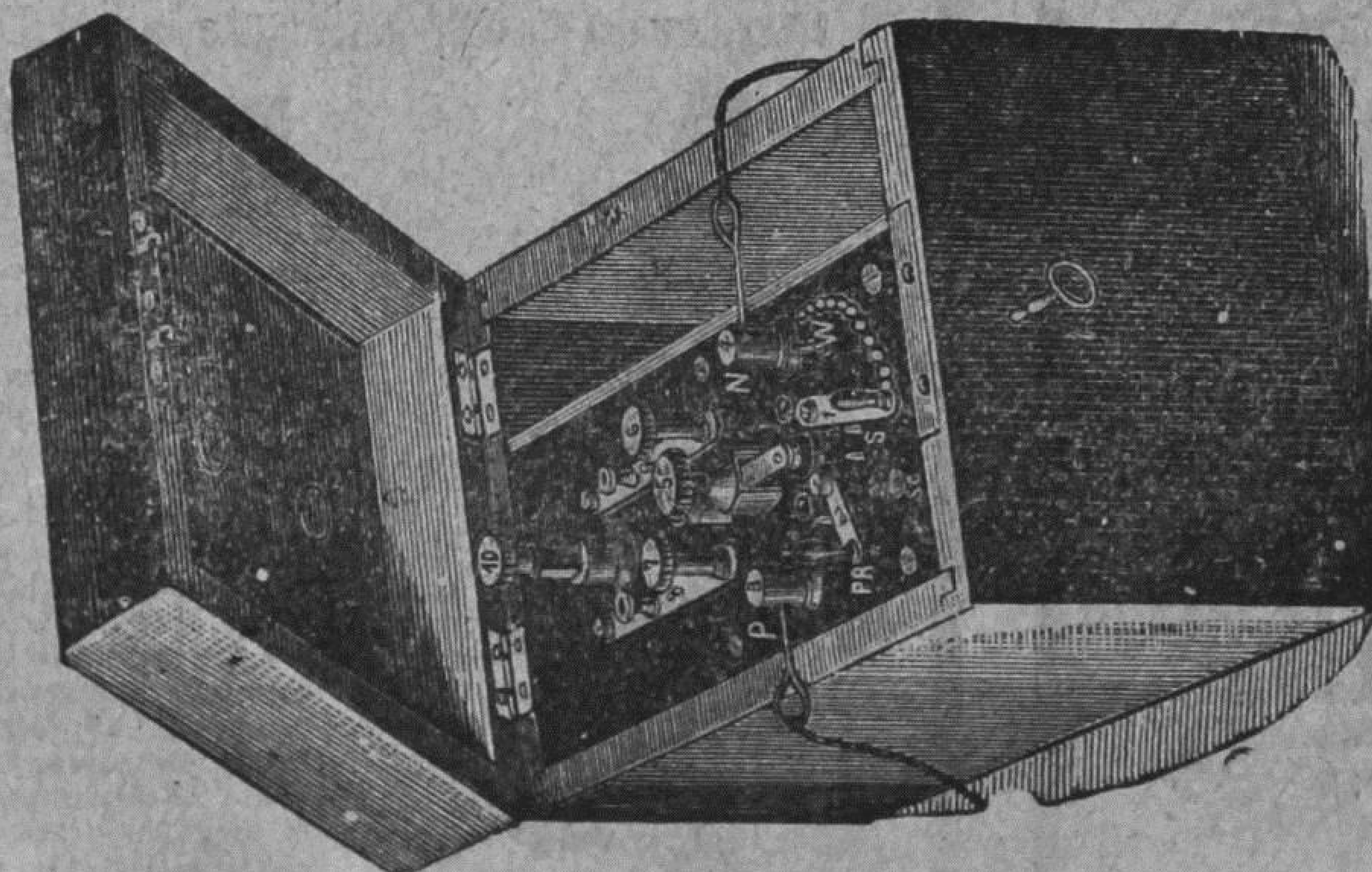
Sommatore di elementi.
Invertitore di corrente.
Galvanometro.
Apparecchio d'induzione.
Accessori.

N. 1965 a 20 elementi. L. **145**
» 1966 » 30 » » **175**
» 1967 » 40 » » **200**

La stessa per sola corrente continua ed elettrolisi

N. 1968 a 20 elementi. L. **115**
» 1969 » 30 » » **145**
» 1970 » 40 » » **175**

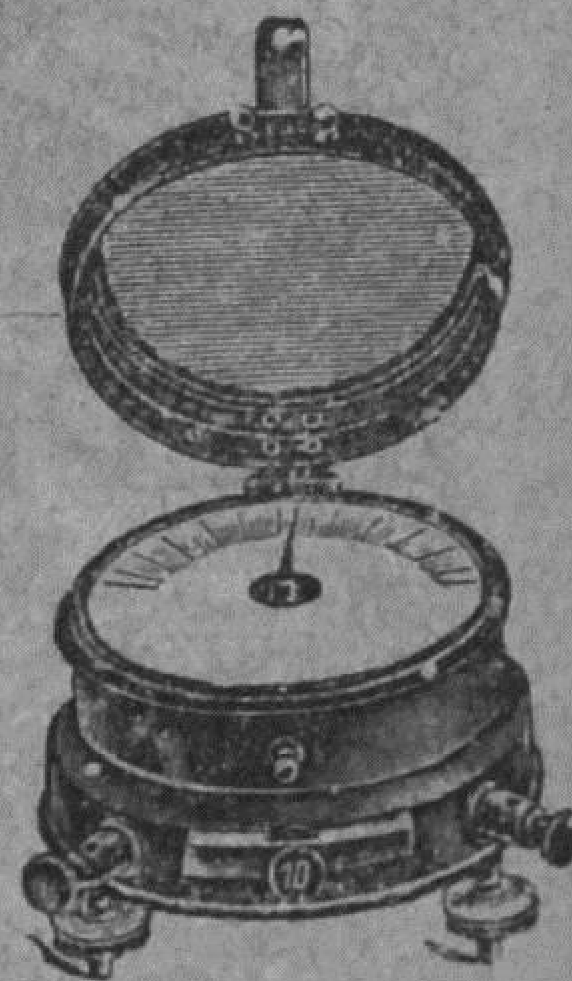
APPARECCHIO D'INDUZIONE
Sistema **MACKENZIE.**



Con due manovelle interruttrici:
a) per il cambio di corrente;
b) per regolare la forza della corrente, su base di ebanite e grosso elemento. — Prezzo L. **50.**

Milliamperometro

Assoluto aperiodico con specchio. — L. **60**



I signori medici che ci manderanno le loro ordinazioni accompagnate dalla fascetta di abbonamento godranno del **ribasso del dieci per cento** sui prezzi sopraindicati.

La merce s'intende franco Roma, perciò sono da calcolarsi a parte le spese di imballaggio e trasporto che si calcolano in L. **3.50** per le macchine Glauert, e in L. **2.50** per le Mackenzie.

Il pagamento dovrà essere anticipato, o metà anticipato e metà contro assegno.

Indirizzare vaglia e commissioni all'**Agenzia del Policlinico** in ROMA, via Capo le Case, 18. (1)

Tengano presente i signori Medici abbonati al *Policlinico* che su tutti gli acquisti di Strumenti, Specialità medicinali, Apparecchi elettrici, Libri di medicina, ecc., ecc., che facce-

congenite descritte, facendo seguire ad esse alcuni criterî di diagnosi anatomica e clinica e terminando coll'esporre il trattamento più appropriato di tutte queste produzioni e delle loro complicazioni.

BIBLIOGRAFIA.

AMEISEN. *Ein Beitrag zur Kenntnis der Zungendermoide.* Hildebrand's Jahreberichte, 1898.
ANZILOTTI. *Contributo alla patogenesi delle cisti parabranchiali del collo. Cisti del ductus parathyroideus.* La Clinica chirurgica, 1909.
ARBOU. *Maladies du cou.* Nel *Traité de chirurgie de* DELBET *et* LE DENTU, 1898.
BENJAMINS. *Ueber die Glandulae parathyroideae.* Ziegler's Beitrag, 1902.
BIONDI. *Beitrag zur Structur und Funktion der Schildrüse.* Berliner klinische Wochens., 1888.
BIONDI. *Contributo allo studio della ghiandola tiroide.* Riunione della Società italiana di chirurgia, Roma, 1891.
BUSCARLET. *Contribution à l'étude des fistules branchiales.* Revue médicale de la Suisse romande, 1893.
CASSANELLO. *Su due casi di cisti branchiogene.* Giornale di Scienze mediche, 1903.
CHEMIN. *Contribution à l'étude des restes chez l'adulte de l'ébauche thyroïdienne médiane.* Bordeaux, 1895.
CHIARELLA. *Cisti branchiale.* Accademia dei Fisiocritici, Siena, 1888.
CIGNOZZI. *Cisti del pavimento boccale di origine tireoglossa. Contributo allo studio delle cisti congenite.* Policlinico, Sez. chirurgica, 1910, n. 3 e 4.
CIVALLERI. *Sulle ghiandole paratiroidee dell'uomo.* Policlinico, Sez. chirurgica, 1902.
CHRISTIANI *Remarques sur l'anatomie et la physiologie des glandes et glandules thyroïdiennes chez le rat.* Archives de physiologie, 1893.
CUSSET. *Études sur l'appareil branchial des vertébrés et sur quelques affections qu'en derivent chez l'homme.* Paris, 1877.
CUSSET. *Kystes et fistules d'origine branchiale.* Semaine médicale, 1886.
FAURE. *Des kystes congénitaux et du plancher buccal.* Thèse de Lyon, 1893.
FERRARI. *Études des glandes parathyroïdiennes.* Thèse de Gèneve, 1897
FUSARI. *Sulle paratiroidi umane.* Giornale della R. Accademia medica di Torino, 1899.
FUSARI. *Sullo sviluppo degli organi paratiroidei nell'uomo.* Acc. di med. di Torino, 1899.
GARNIER. *La glande thyroïde dans les maladies infectieuses* Thèse de Paris, 1899.
GERMOND. *Contribution à l'étude des fistules congénitales du cou.* Thèse de Paris, 1902.
GIORDANO *Contributo allo studio delle fistole laterali branchiali.*
HILDEBRAND. *Ueber angeborene epitheliale Cysten und Fisteln am Halse* Arch. für klin. Chir., 1895.
HILDEBRAND. *Anatomie menschlichen Embryonen.* Leipzig, 1885
HILDEBRAND *Ueber den Sinus praecervicalis und ueber die Thymusanlage.* Arch. für anat. und physiol. Anat., Okt. Jahr 1886.
HILDEBRAND. *Schundspalten und Thymusanlage* Arch. für Anat. und Phys., 1889.
JORDAN. *Affezioni del collo.* Nel *Trattato di chirurgia pratica del* BERGMANN, BRUN, MIKULICZ. 1901.
KASTSCHENKO. *Das Schiehsal der embryonalen Schlundspalten bei Säugethieren.* Arch. für mikrosk. Anat., 1887.
KIRMISSON. *Kyste congénital fistuleux de la partie latérale gauche du cou chez une petite fille de 20 mois.* Revüe d'orthopédie, 1903.
KIRMISSON. *Traité des maladies chirurgicales d'origine congénitale.* Paris, Masson éd., 1898.
KOSTANECKI und MIELECKI. *Die angeborenen Kiemenfilsten des Menschen.* Archiv für Path. anat. und Physiol., 1890.
LANNELONGUE et ACHARD. *Traité des kystes congénitaux.* Paris, 1886.
LANNELONGUE et MÉNARD. *Affections congénitales.* Paris, 1891.
LANNELONGUE. *Kyste médian congénital du cou,* etc. Leçons de clin. chirurgicale. Paris, 1905.
LANNEY. *Kyste congénital du cou.* Bull. de la Soc. anat. de Paris, 1897.
LENZI. *Contributo allo studio delle fistole cervicali congenite.* La Clinica chirurgica, 1905.
LENZI. *Strume a sede rara.* Lo Sperimentale, 1906.
LENZI. *Le ghiandole tiroidee accessorie e le ghiandole paratiroidi.* Firenze, 1907.
LIVINI. *Organi del sistema timo-tiroideo nella Salamandra perspicillata.* Archivio di anat. ed embriologia, Firenze, 1902.
LUCAS. *Sur un cas de kyste latéral du cou.* Lille, 1903.
LUSENA. *Cisti ad epitelio cigliato in ghiandole paratiroidi esterne.* Anatomischer Anzeiger, 1898.
LUSTIG. *Contributo alla conoscenza della struttura della ghiandola tiroide fetale.* Monitore zool. italiano, 1891.

MADELUNG. *Ueber Struma accessoria vera retrovisceralis.* Strassbourg Zeitung, 1904.
MERTENS. *Congenitale Filsten und Cysten des Halses.* Inaug. dissert., Leipzig, 1905.
MICHELI. *Un caso di gozzo aberrante cistico destro.* Società med. chir. di Bologna, 1903.
MONACO. *La tiroide nelle infezioni settiche.* Giornale medico del regio esercito, 1907.
PEPERE. *Sulle paratiroidi.* Unione tipografica editrice, Torino, 1906.
RENAUT. *Traité d'embriologie de l'homme et des vertébrés.* Paris, 1896.
ROGER et GARNIER. *La glande thyroïde dans les maladies infectieuses.* Presse médicale, 1899.
SERAFINI. *Di alcune cisti dermoidi del collo.* Policlinico, Sez. chir., 1907.
SOULIER et VERDUN. *Sur les premiers stades du développement de la thyroïde médiane chez les mammifères.* Société de Biologie de Paris, 1897.
STRECKEISEN. *Beitrage zur Morphologie der Schilddrüse.* Virchow's Archiv, 1886.
SULICKA. *Fistules et kystes du cou.* Thèse de Paris, 1894.
SULTAN. *Zur Kenntniss der Halscysten und Filsten.* Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 1898.
SULTAN. *Beitrag zur Kenntniss der Schilddrüsenfunktion.* Archiv für klinische Chirurgie, 1901.
TARNEAUX et VERDUN. *Sur le développement de la thyroïde.* Journal de l'Anat. et de la Physiologie, 1897.
TERRIER et LECÈNE. *Les kystes branchiaux du cou à structure amigdalienne.* Revue de Chirurgie, 1905.
TOMASELLI. *Contributo allo studio delle cisti e fistole congenite del collo.* La Clinica chirurgica, 1909.
TORRI. *La tiroide nei mali infettivi.* Supplemento al Policlinico, 1900.
VERDUN. *Sur les glandules satellites de la thyroïde du chat et les kystes qui en dérivent.* Société de Biologie, 1896.

IV.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
diretto dal prof. ALFONSO POGGI

Ricerche sperimentali sulla enteropessia

per il dott. GIOVANNI RAZZABONI, assistente e libero docente.

Col nome generico di enteropessi dovrebbe intendersi la sospensione o meglio la fissazione alle pareti addominali di un segmento qualsiasi dell'intestino; ma come è noto, nella pratica operativa corrente non solo non è comune l'applicazione di un simile intervento, essendo esso limitato soltanto a pochissime indicazioni che tosto vedremo, ma anche riguardando un tal metodo pressochè esclusivamente il grosso intestino (colopessia).

D'altra parte può accadere, e nella letteratura chirurgica, sebbene rarissimi, ne esistono degli esempi, che durante l'esecuzione di un atto operativo sull'addome venga l'intestino, per tecnica errata o per disattenzione dell'operatore, o per qualsiasi altra accidentalità operatoria non prevedibile, compreso, parzialmente o in tutto lo spessore delle sue tuniche, nella sutura del peritoneo, e quindi accidentalmente fissato alle pareti addominali. Si possono quindi distinguere due varietà opposte di enteropessi e cioè una enteropessi applicata per condizioni anatomopatologiche più o meno bene definite che ha per iscopo di combattere questo stesso stato patologico, e un'entoropessi accidentale, non determinata da alcuna indicazione speciale, e che come tale, può, a differenza della prima varietà, cadere su qualsiasi segmento intestinale.

Le indicazioni cliniche della fissazione dell'intestino alle pareti addominali sono piuttosto scarse e riguardano, si può dire quasi esclusivamente, il prolasso rettale di alto grado, riducibile, nel quale si può ricorrere, sia direttamente, sia per insuccessi consecutivi all'applicazione dei comuni metodi operativi, alla sospensione del colon (colopessia) alla parete dell'addome, previa riduzione completa del prolasso: altra indicazione, sebbene rara, e di tale natura per cui *a priori* si capisce come la colopessia possa riuscire di scarsa efficacia, sarebbe data dal megacolon congenito o malattia di Hirsprung.

Le particolarità tecniche e operative nonchè cliniche della colopessia, specialmente nella cura del prolasso, si trovano nei lavori di Jeannel, ideatore ed esecutore del metodo, Allingham, Verneuil, Mac Leod, Ludloff, Bogdanik, Tuttle, Erdmann Weiss, von Eiselberg, Lenormant, Rotter, Pachnio, Defontaine, Morestin, Le Dentu, Bucci, Guibet, per dir solo dei principali, e che noi semplicemente citiamo non essendo nostro compito in questo lavoro, lo studio clinico della questione.

Lo scopo cui mira questa operazione è quello di creare aderenze stabili fra intestino e pareti addominali, di guisa che il colon, e sopratutto il sigma, così fissato impedirebbe, agendo come una specie di sostegno o meglio di legamento, il riprodursi del prolasso: eccezionalmente, come nel caso di Moszkowicz e in pochissimi altri, nei quali si tratta di prolassi complessi, comprendenti cioè oltre al grosso intestino anche parte dell'ileo, potrebbe esservi l'indicazione di una associazione della colo- alla ileopessia.

Ad ogni modo qualunque possa essere il metodo di fissazione addominale dell'intestino per la cura del prolasso, esso viene sempre eseguito con determinate regole di sutura che mentre cercano da un lato di rispettare il più possibile l'integrità anatomica e funzionale dell'intestino, si prefiggono dall'altro di ottenere lo stabilirsi di aderenze addomino-intestinali il più possibilmente solide e durature: questo complesso di dati tecnici viene per la massima parte naturalmente a mancare, perchè non cercato, in quei casi, fortunatamente eccezionali, di fissazione accidentale dell'intestino alle pareti addominali durante la esecuzione di atti operativi sul ventre, nei quali casi, come già si è accennato sul principio, può darsi anche la possibilità, stando sempre nel campo delle ipotesi, che il filo fissatore, interessando tutte le tonache intestinali, peschi direttamente entro il lume dell'intestino stesso, venendo a contatto col contenuto di questo: onde eventualità prognostiche ben diverse.

Astraendo ancora completamente dal lato tecnico e clinico della questione, spicca evidente l'importanza di alcuni problemi collegati alla enteropessi e cioè principalmente quale sia il comportamento dell'intestino nel tratto fissato, quale sia l'evoluzione tardiva delle aderenze formatesi, come si compia la funzione del circolo intestinale, da ultimo se le nuove condizioni meccaniche create siano permanenti, oppure, per quanto lentamente, mutabili e transitorie. A questo riguardo la clinica fornisce risultati assai incerti, sia perchè la cagione dell'intervento deve ricercarsi in condizioni patologiche speciali, sia perchè non è possibile di minutamente e in varie condizioni tecniche seguire e rilevare il diverso grado delle lesioni anatomiche create dall'atto operativo e successivamente riparate, da ultimo perchè troppo variati sono i metodi operativi consigliati o applicati nell'enteropessi. A

questo riguardo, leggendo i lavori riflettenti più specialmente l'impiego della colopessia come metodo di cura radicale del prolasso rettale, troviamo le opinioni più varie: chi sostenendo rappresentare questo metodo il metodo più sicuro nella cura del prolasso, chi invece negando ad esso qualunque valore, ritenendo non rappresentare le aderenze stabilite fra intestino e pareti addominali un mezzo sospensivo sufficientemente saldo, chi infine ammettendo che esse aderenze vadano pressochè costantemente incontro ad un processo di autolisi in conseguenza di che l'intestino finirebbe col riacquistare completa la sua primitiva indipendenza e mobilità; a tutto ciò conviene aggiungere la possibilità, ammessa però da pochi autori, di disturbi nel circolo intestinale.

In riguardo a questi diversi problemi l'esperimento si può dire completamente muto: solamente il Ludloff, per quanto è a nostra conoscenza, ha praticato in due cani la colopessia, al fine di vedere se in corrispondenza della sutura si determini stenosi, e se le aderenze fra intestino e pareti addominali rimangano permanenti. Questo autore ha osservato che dopo quattro mesi dalla esperienza non si aveva alcun accenno di stenosi, mancando qualunque dilatazione del segmento intestinale soprastante; d'altra parte però, e la figura che egli riporta dimostra ciò chiaramente, le aderenze formatesi si erano notevolmente allungate e rilasciate per cui l'intestino aveva perduto i rapporti di contatto diretto colla parete addominale: conclude quindi il Ludloff coll'ammettere come più probabile, e ciò tanto più quando si tratta di enteropessi per prolasso rettale, il rilasciamento progressivo delle aderenze create colla colopessia semplice, ragione che lo ha indotto ad immaginare un metodo operativo speciale, piuttosto complesso e che qui è inutile descrivere.

Da ciò si comprende facilmente quanto debbano essere incomplete le nozioni che si hanno intorno al comportamento preciso dell'intestino sia nella piccola porzione suturata alla parete addominale sia nel restante rimasto libero, giacchè si tratta di un organo pressochè sempre funzionante e in movimento per la peristalsi più o meno attiva: si hanno quindi condizioni meccaniche e anatomiche ben diverse da quelle osservate e minutamente studiate da vari autori nella fissazione e sospensione chirurgica di altri organi, quali il fegato, la milza, il rene, ecc.

Scopo appunto del presente lavoro è quello di ricercare in maniera sistematica e il più possibilmente completa, non già l'istogenesi minuta della neoformazione delle aderenze peritoneali perchè già studiata e in maniera completa da una serie di autori quali il Muscatello, il Cornil, il Büttner, il Brunn, lo Ziegler e più recentemente il Busch e il Bibergeil, e tanto meno quello di ricercare l'evoluzione dei processi riparativi delle ferite intestinali perchè questione risolta pressochè in ogni più minuto particolare dalle magistrali ricerche del Poggi confermate più tardi da altri ricercatori; ma quello, lo ripetiamo, di ricercare non soltanto le modalità istologiche del tratto di intestino fissato alla parete addominale, ma anche quello di osservare il comportamento delle varie tuniche intestinali nelle porzioni rimaste libere, unitamente allo studio funzionale in ciò che concerne l'elemento meccanico. Come corollario logico di queste indagini deve considerarsi lo studio delle aderenze addomino-intestinali in ciò che concerne il loro vario grado di resistenza e tenacità, argomento tanto più importante in quanto il valore clinico della enteropessi e in particolare della colopessia cadrebbe completamente qualora si dimos-

trasse che in ogni caso e con qualunque tecnica operativa usata, l'unione fra pareti dell'addome e intestino è puramente temporanea e senza alcun carattere di stabilità.

Parte sperimentale.

Le nostre esperienze, in numero di otto, sono state esclusivamente eseguite sul cane il cui intestino, tranne lievi differenze che più innanzi descriveremo ha una costituzione anatomica molto simile a quella dell'uomo: inoltre è animale che bene si presta per queste ricerche a cagione del notevole sviluppo delle varie tuniche intestinali non solo, ma anche per quello delle pareti dell'addome per cui è possibile applicare con assoluta precisione tutte quelle particolarità tecniche più comuni che la medicina operatoria clinica consiglia per gli interventi sull'uomo.

Le particolarità tecniche sperimentali sono state le seguenti: anestesia morfio-cloroformica o anche semplicemente morfinica, laparotomia verticale laterale sinistra lungo il margine esterno del muscolo retto addominale, fissazione con seta o catgut e con punti interessanti la sicrosa e solo la parte più superficiale della muscolare, ovvero ambedue queste tuniche in tutto il loro spessore di guisa che il filo scorra nella sottomucosa, ovvero con trasfissione completa di tutte le tuniche con procedenza del filo entro al lume intestinale, fissazione, dicevamo, di un'ansa del tenue o del colon discendente alla parete addominale anteriore, chiusura completa a strati e con sutura a punti staccati della ferita operatoria. In ogni caso qualunque sia stata la disposizione del filo fissatore per rispetto alle diverse tuniche intestinali e quindi diversa a seconda dei casi, costante invece è stata quella per riguardo alle pareti addominali interessando esso contemporaneamente il peritoneo e il tessuto properitoneale, l'aponeurosi e il muscolo trasverso, di guisa che all'atto della costrizione del nodo, costrizione piuttosto moderata per evitare la sezione delle tuniche dell'intestino, esso nodo è venuto a comprendere da un lato quel tanto variabile di tuniche intestinali interessate, e dall'altro costantemente i medesimi elementi costitutivi delle pareti dell'addome. Questa, che è del resto la tecnica più comunemente usata nella colopessia semplice, ha per noi tanto maggiore importanza in quanto variando nei diversi esperimenti la disposizione dei fili fissatori nello spessore delle pareti intestinali, occorre d'altra parte avere un elemento costante di confronto in tutti per poter poi trarre qualche conclusione precisa. È naturale che in tutte queste esperienze è stata in ogni caso osservata l'asepsi il più possibilmente rigorosa che del resto nei cani, per quante cure si faccia, è sempre di grado assai relativo sia per le difficoltà di disinfettare in modo completo il campo operativo, sia sopratutto per l'abitudine che essi hanno di continuamente lambirsi le ferite operatorie. Con tutto ciò nei nostri animali non si è mai lamentato il più piccolo incidente nè immediato nè tardivo e tutti, ad eccezione di uno morto per un incidente estraneo all'atto operativo, sono stati uccisi nella apparenza del più completo benessere. I vari animali sono stati uccisi a periodi variabili dai 20, 23, 30, 53 giorni, ai 3, 4 mesi dalla operazione. Di ognuno è stata fatta

un'autopsia completa, con specialissimo riguardo, s'intende, allo stato dell'intestino e delle aderenze addomino-intestinali. Dopo un esame macroscopico il più possibilmente minuzioso, si è proceduto in ogni caso al prelevamento, previa sezione al disopra e al disotto delle aderenze formatesi, del tratto intestinale fissato insieme colla parete addominale corrispondente: i pezzi così ottenuti sono stati messi a fissare in formalina, e dopo i dovuti passaggi, inclusi in celloidina. Le sezioni poi così ottenute sono state trattate colle comuni sostanze coloranti, e col metodo di Weigert per le fibre elastiche. Riassumeremo nel protocollo seguente i dati raccolti dall'esame macroscopico e microscopico di ogni singolo caso, unitamente ai dati funzionali raccolti.

Protocollo delle esperienze.

I. Grosso cane maschio. — Laparotomia laterale sinistra. Un'ansa del colon viene fissata con tre punti di seta alla parete addominale; le anse di filo sono disposte in maniera da interessare delle tuniche intestinali; la sierosa e tutta la muscolare; l'atto operativo viene terminato colla sutura a strati dell'addome. Il cane viene ucciso dopo 20 giorni; in tutto questo periodo esso non ha mai presentato alcun disturbo e si è sempre nutrito senza il minimo fastidio; non è stato mai notato vomito, nè alcun disturbo speciale nella defecazione. All'autopsia si nota uno stato di nutrizione ottimo, e la ferita operatoria quasi completamente cicatrizzata ad eccezione di qualche punto suppurante. Viene praticata l'apertura del cavo addominale a mezzo di due incisioni concave comprendenti tutta l'altezza della cicatrice e riunentisi agli estremi superiore e inferiore di essa. Si scorge così la completa aderenza dell'intestino alla parete addominale e rafforzata dall'epiploon disposto tutto all'intorno del segmento intestinale suturato e anch'esso tenacemente aderente; nessuna traccia evidente di viziatura meccanica dell'intestino il quale, sezionato, mostra di avere conservato completamente regolare il proprio calibro; assenza di una dilatazione evidente al disopra e di un'atrofia al disotto del tratto suturato. Il pezzo intero comprendente parete addominale e intestino suturato viene messo a fissare in formolo.

Esame microscopico. — Il tratto corrispondente alla linea di riunione fra intestino e parete addominale è evidentissimo ed è occupato da un giovane tessuto connettivale di cicatrice, ricco di vasi, che si continua senza limite netto colla cicatrice stessa della parete addominale. Dal lato dell'intestino si rileva che il tessuto cicatriziale predetto si insinua, insieme con abbondanti vasi, sotto forma di gettate più o meno irregolari nello spessore proprio della tunica muscolare intestinale; si osserva inoltre che tanto da un lato, che dall'altro del tratto riuniente l'intestino all'addome lo spazio è occupato dall'epiploon anch'esso aderente e di struttura più compatta del normale. Sempre a piccolo ingrandimento o in sezione trasversa osservasi che le diverse tuniche intestinali hanno grossolanamente conservato la struttura normale tranne nel tratto fissato, dove non soltanto non sono più chiaramente rilevabili i limiti fra ciascuna di esse, ma anche notasi una scomparsa della sottomucosa, accompagnata ad una leggera estroflessione della mucosa stessa, che in questo punto è divenuta un po' atrofica.

A forte ingrandimento sono ben evidenti alcune altre particolarità degne di nota: così si osserva non solamente che la cicatrice addominale si insinua profondamente entro lo spessore della tunica muscolare intestinale, ma rilevasi ancora che degli abbondanti vasi neoformati che accompagnano il connettivo cicatriziale, molti sono obliterati per un processo di trombosi o di endoarterite obliterante, di guisa che vengono a formarsi come delle specie di esilissimi cordoncini più o meno compatti, estendentisi dal loro focolaio di origine, la cicatrice addominale, fino alla mucosa intestinale o meglio, alla sede primitivamente occupata dalla sottomucosa. Accanto a questi fatti si osserva pure bene evidente la proliferazione del connettivo intermuscolare della tonaca muscolare stessa, proliferazione che, unitamente ad una

infiltrazione di elementi mobili particolarmente intensa all'intorno dei fili e nel tratto fissato, va gradatamente diminuendo man mano che da questo punto ci si allontana per poi scomparire del tutto nella parte libera dell'intestino. Del rivestimento sieroso nessun tratto sicuramente riconoscibile in corrispondenza della cicatrice addomino intestinale; invece sicuramente rilevabili segni evidenti di proliferazione dell'endotelio nei tratti più vicini alla stabilita aderenza, dove è pure riconoscibile l'epiploon che ha in parte perduto la propria struttura, avendo i propri elementi cellulari acquistato piuttosto i caratteri di giovani elementi connettivali con nucleo voluminoso. Per riguardo alla mucosa si è detto come essa nel luogo della riunione poggi direttamente sulla tonaca muscolare essendo scomparsa, perchè da essa invasa, la sottomucosa e con essa ancora la *muscolaris-mucosae*; a questo bisogna aggiungere che, dove appena questi strati si fanno riconoscibili e cioè agli estremi limiti del tessuto di riunione, è evidente anche in essi e più specialmente nella sottomucosa, una abbondante infiltrazione leucocitaria, accompagnata a proliferazione degli elementi fissi connettivali, proliferazione e infiltrazione che vanno progressivamente diminuendo per poi scomparire del tutto nei punti più lontani dal luogo di sutura. Nella mucosa, tranne una lieve infiltrazione del derma, non sono rilevabili grandi modificazioni, se si accettua la lieve atrofia dei villi in corrispondenza del tratto suturato; oltre a ciò deve notarsi, e questo in maniera molto evidente, una straordinaria ricchezza di cellule caliciformi o mucipare, le quali abbondano appunto, e pressochè esclusivamente, nel tratto di mucosa corrispondente al tratto di intestino aderente.

Nelle altre parti della circonferenza intestinale, e specialmente nel tratto opposto alla linea di unione colle pareti addominali, le lesioni sono pressochè assenti; in qualche punto soltanto è rilevabile un lievissimo ispessimento della muscolare. In nessun tratto, nè al disopra, nè al disotto dei punti di sutura addomino-intestinale, è rilevabile una atrofia della muscolare o della mucosa; la struttura intestinale può, anzi, dirsi assolutamente normale.

II. Cagna adulta di medie dimensioni. — Solita incisione delle pareti addominali; un'ansa dell'ileo viene fissata, come nella esperienza precedente, a mezzo di tre fili di seta n. 1 alla parete ventrale. Particolarità tecnica importantissima è che i fili nel loro tragitto attraverso l'intestino sono stati disposti in maniera da interessare tutte le tuniche venendo a pescare direttamente entro al lume intestinale; su ciò non può esservi il minimo dubbio, essendo stata compresa dalle anse di filo circa la metà della circonferenza del tubo intestinale stesso: l'atto operativo viene terminato colla chiusura completa e a strati del ventre.

Anche in questo caso l'animale non ha presentato nè immediatamente, nè dopo alcun disturbo speciale; la nutrizione, tranne nei primi due giorni, è stata sempre abbondante, e la defecazione regolare. Al ventitreesimo giorno la cagna viene trovata morta colla testa infitta fra due sbarre di ferro della cancellata che limita il canile; assolutamente nulla di anormale essa aveva presentato nei giorni precedenti questo incidente, sicchè è esclusivamente a quest'ultimo che deve attribuirsi la causa della morte.

Alla necroscopia si nota che la cicatrice operatoria era quasi completamente cicatrizzata ad eccezione di qualche punto suppurato; assenza assoluta del più piccolo accenno di fistola stercoracea. Con doppio taglio elissoide estendentesi dalla appendice xifoide alla sinfisi viene isolato e sezionato cautamente il tratto di parete addominale corrispondente e con leggere trazioni vengono esposte e isolate le anse intestinali e l'epiploon aderenti alle pareti ventrali e successivamente sezionate. Esaminando delicatamente e minuziosamente l'ansa intestinale fissata, si riconosce che essa è in gran parte circondata dall'epiploon che le si è reso aderente; non rilevabile al disopra del tratto suturato alcuna dilatazione sicuramente apprezzabile. Per bene accertarsi della possibile esistenza di una fistola stercoracea si inietta acqua nel tratto di intestino fissato, previa sezione e legatura dell'intestino stesso, al disopra e al disotto del segmento aderente; nessun accenno di passaggio di liquido nemmeno dopo qualche ora. Il pezzo viene sottoposto quindi ai soliti trattamenti per l'esame microscopico.

Esame microscopico. — Questo nelle sezioni trasverse fa dimostrare in maniera più precisa che si sono stabilite aderenze valide fra intestino e parete addominale.

Il tratto di unione è costituito da tessuto cicatriziale già assai compatto, con vasi piuttosto abbondanti, ma poverissimo di fibre elastiche di cui solamente a forte ingrandimento si può distinguere qualche accenno nei preparati trattati col Weigert. Evidentissimo (v. fig. I) è il luogo dove i fili fissatori hanno nel loro passaggio interessato e distrutto la mucosa intestinale; quivi si ha una specie di insenatura della mucosa dove mancano completamente o quasi, i villi intestinali. Però la continuità dell'epitelio è completa, avendosi avuto manifestamente una rigenerazione di esso con accenno, verso la parte più periferica della soluzione di continuo apportata nella mucosa stessa, di una ricostituzione ancora dei villi e delle ghiandole di Galeati.

Delle altre tuniche intestinali, sempre a livello del tratto aderente, si nota una mancanza completa della *muscolaris-mucosae* e della sottomucosa; la muscolare propria dell'intestino è in gran parte scomparsa, assottigliata, atrofica e sostituita

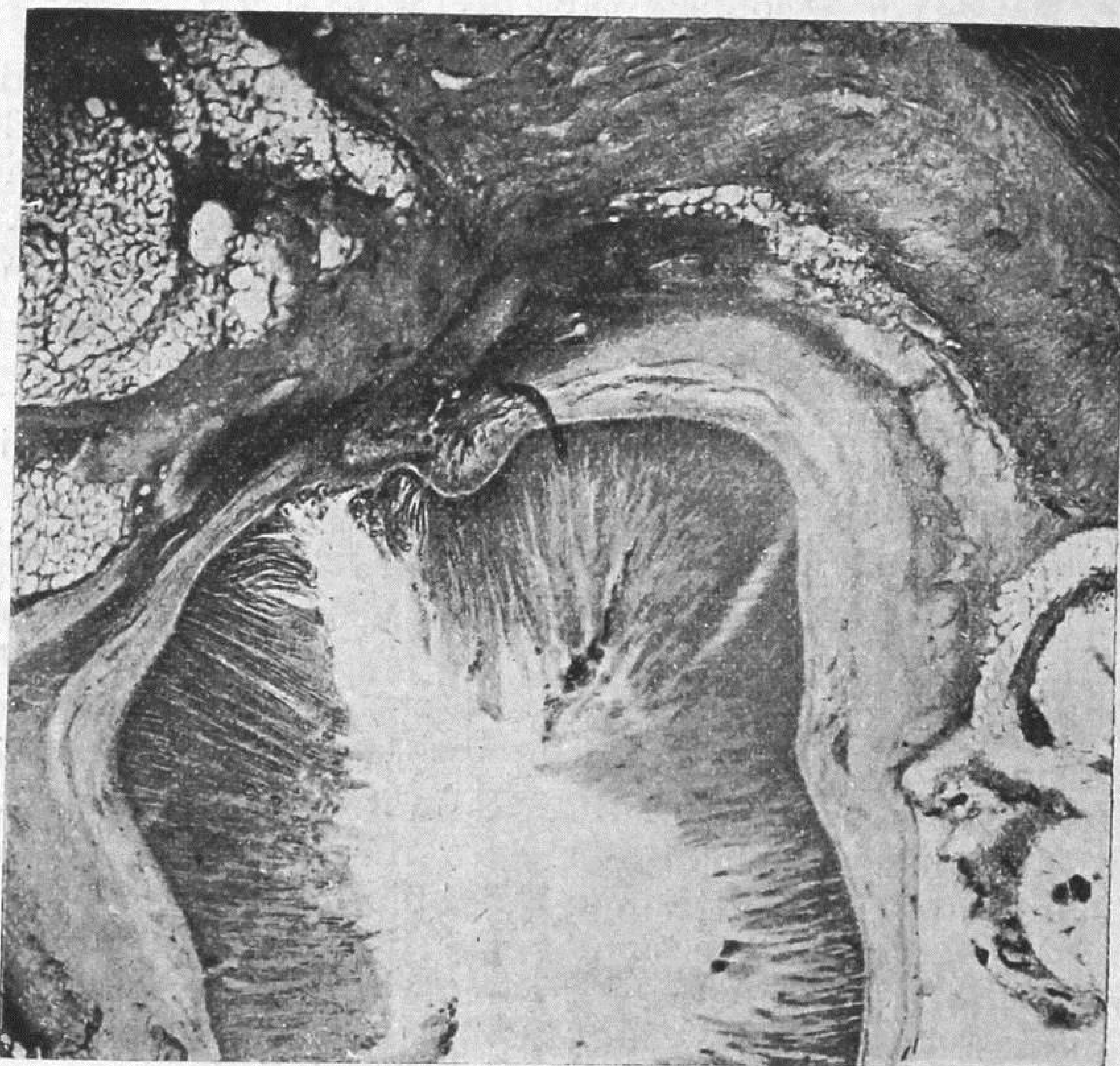


FIG. I. — Intestino suturato alla parete addominale con fili interessanti tutto lo spessore delle tuniche intestinali (Koristka, obb. 35 mm., oc. 2). Sezione trasversa comprendente l'intestino e le pareti addominali (Esame dopo 23 giorni).

Si scorge in alto la parete addominale unita all' intestino per mezzo di un tessuto cicatriziale compatto: nell'intestino è ben distinguibile il tratto trafitto in tutto lo spessore dai fili fissatori perchè a questo corrisponde una interruzione pressochè completa dei villi intestinali: è evidente però la rigenerazione della mucosa.

da connettivo e da vasi, che dalla cicatrice addominale si insinuano, con disposizione a ventaglio, nello spessore di essa. Non distinguibile nell'aderenza formatasi, la sierosa intestinale e quindi il limite fra intestino e cicatrice addominale perchè tutto confuso in un ammasso unico di tessuto di cicatrice. Notevole ancora il fatto dell'aderenza, per gran parte della circonferenza intestinale coll'epiploon notevolmente ricco di vasi e in certi punti trasformato in un tessuto d'apparenza connettivale.

Allontanandosi man mano dall'aderenza addomino-intestinale, si rileva una diminuzione progressiva, fino a scomparire del tutto, della proliferazione connettivale delle varie tonache e in particolare della muscolare e della infiltrazione di elementi mobili, che raggiunge il massimo intorno ai fili di seta: nella parte opposta al tratto fissato, e cioè in corrispondenza della inserzione mesenteriale, è chiaramente evidente una ipertrofia della muscolare propria e in parte ancora della *muscolaris-mucosae*; affatto normale la mucosa.

III. — Cane maschio di media grandezza.

Solito intervento: aperto il ventre, un'ansa del colon discendente viene fissata, con tre punti di seta interessanti la sierosa e la muscolare possibilmente in tutto il suo spessore, alla parete addominale. Decorso postoperativo normale senza alcun disturbo nei 30 giorni nei quali l'animale viene lasciato in vita.

Alla autopsia si riscontra che il tratto di intestino suturato è rimasto tenacemente aderente alla parete addominale e che non vi è alcun accenno di allungamento delle aderenze formatesi: l'epiploon è anch'esso adeso al peritoneo parietale, interponendosi fra questo e l'intestino. Canalizzazione intestinale completa.

Esame microscopico. — Reperto non molto dissimile da quello ottenuto nella I esperienza. L'aderenza addomino-intestinale, notevolmente estesa in superficie, si mostra costituita da tessuto connettivo discretamente compatto che dalla cicatrice delle pareti ventrali si addentra sparpagliandosi nelle tuniche intestinali e sopra-

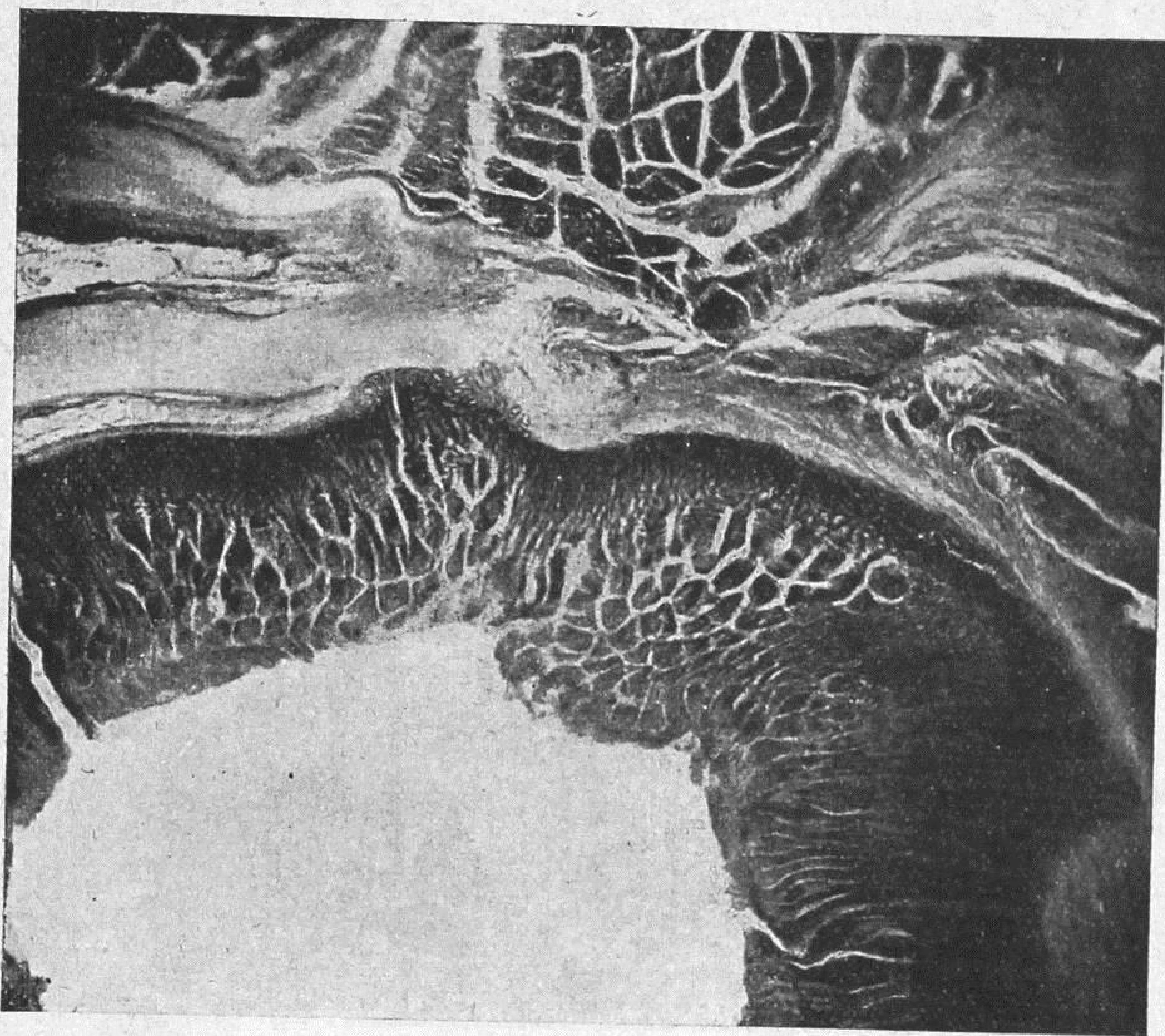


FIG. II. — Sezione trasversale di parete addominale e di intestino suturato ad essa per mezzo di fili passanti per la sottomucosa: esame dopo 30 giorni. (Koristka obb. 35 mm., oc. 2).
Appare chiaramente evidente l'aderenza fra parete e intestino: in quest'ultimo in corrispondenza del tratto fissato è riconoscibile la scomparsa della sottomucosa invasa da propaggini della mucosa.

tutto nella muscolare: l'epiploon, insinuandosi fra intestino e parete addominale, rende più completa l'aderenza. Per parte dell'intestino (V. fig. II) si osserva che, mentre esso ha conservato una struttura pressochè normale nel segmento opposto a quello fissato, in quest'ultimo, cioè in corrispondenza del tratto aderente, si nota invece una spiccata iperplasia del connettivo della muscolare, accompagnata ad una scomparsa della sottomucosa e della *muscolaris-mucosae,* al cui posto si sono sostituite gettate più o meno atipiche della mucosa stessa intestinale. In questa notasi una lieve atrofia dei villi ed una notevole ricchezza in cellule mucipare.

IV. — Grossa cagna adulta.

Colla medesima tecnica usata nelle precedenti esperienze viene fissata alla parete addominale un'ansa dell'ileo, usando per la sutura fili di catgut n. 0 interessanti nell'intestino le due tonache esterne, o più esattamente la sierosa e solo la parte più superficiale della muscolare.

Ucciso l'animale dopo 53 giorni, periodo durante il quale esso non aveva presentato il più lieve disturbo, si osserva persistere bene evidenti le aderenze fra in-

testino e parete ventrale, ma però non compatte e salde come negli altri esperimenti, ma bensì assottigliate, allungate e notevolmente rilassate, tanto da dare l'impressione di una specie di cortissimo meso: esse si mostrano inoltre assai poco vascolarizzate. Canalizzazione intestinale perfetta.

Esame microscopico. — Questo, in sezioni trasverse, mostra evidentissima la cicatrice addominale e l'aderenza coll'intestino (V. fig. III): inoltre appare pure chiaramente l'epiploon, che in parte, per quanto lassamente, aderisce alla cicatrice ventrale e alle stesse aderenze neoformate. L'osservazione a forte ingrandimento fa vedere che l'aderenza è costituita da un connettivo fibrillare discretamente compatto, piuttosto povero di vasi, e che si addentra, da parte dell'intestino, solamente negli strati superficialissimi: il metodo di Weigert fa rilevare una quasi

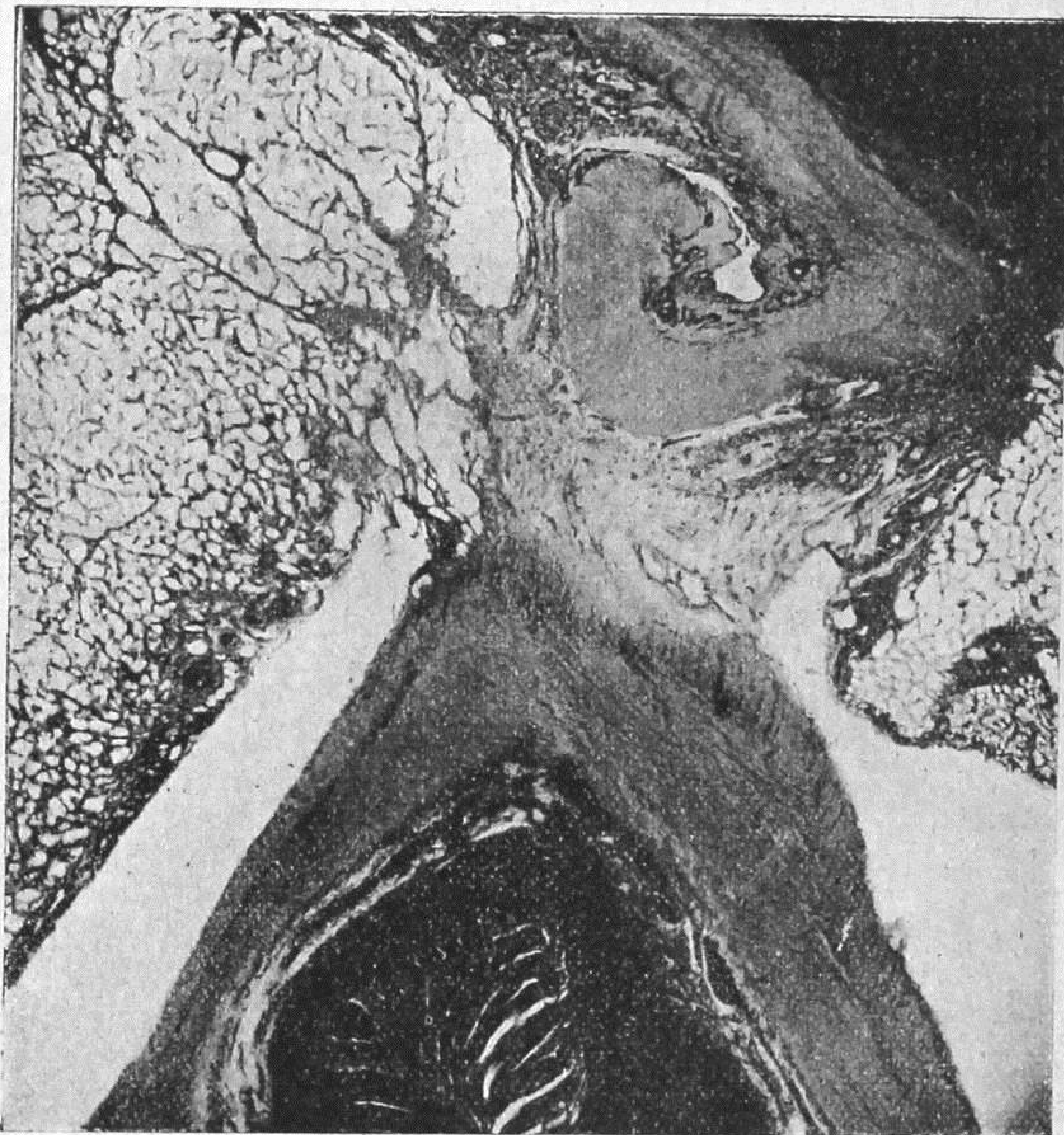


FIG. III. — Sezione trasversa di intestino fissato alla parete addominale con fili di catgut, interessanti la sierosa e la parte più superficiale della muscolare intestinale. Si scorge, sottile e rilassata l'aderenza fra intestino e addome. (Koristka obb. 35 mm., oc. 2).

assenza, nel tessuto proprio della aderenza, di fibre elastiche. Riguardo all'intestino, se si eccettua una lievissima iperplasia connettivale a livello della aderenza, esso ha conservato una struttura quasi affatto normale.

Nessun accenno evidente di ipertrofia della muscolare, nè al disopra, nè al disotto del tratto fissato.

V. — Cane maschio adulto di media grandezza.

Previa laparotomia, si procede alla fissazione di un'ansa del tenue alla parete addominale per mezzo di fili di seta interessanti tutto lo spessore delle tuniche esterne (sierosa e muscolare). L'atto operativo viene terminato, come di costume, colla chiusura completa della ferita operatoria con suture a strati. Nessun disturbo nè immediato, nè tardivo: funzioni digerenti normalissime.

Dopo tre mesi l'animale viene ucciso e trovato in condizioni di nutrizione ottime: la ferita operatoria è completamente cicatrizzata. Aperto il ventre colla solita tecnica, si riconosce facilmente il tratto di intestino fissato alla parete: l'aderenza è completa e ancora perfetta, nè è dimostrabile alcun accenno di principio d'allungamento di essa. L'epiploon, in parte aderente al segmento di intestino fis-

sato, completa la fusione intima fra intestino appunto e pareti ventrali. Nessun segno di dilatazione al disopra del tratto fissato nè di viziatura di posizione.

Esame microscopico. — Anche a piccolo ingrandimento (V. fig. IV) si rileva l'intima fusione avvenuta, nel tratto suturato, fra intestino e pareti addominali. Tale aderenza è notevolmente estesa in superficie, e il tratto di unione spicca per le numerose briglie connettivali, a guisa di cordoncini, più intensamente colorate, e stabilenti una continuità fra la parete addominale e quella intestinale. A forte ingrandimento rilevasi che questi tratti connettivi di unione sono per la massima parte rappresentati da vasi più o meno completamente obliterati e originatisi dalla parete addominale: a ciò, come negli altri casi, devesi aggiungere una iperplasia assai notevole del connettivo intermuscolare. L'epiploon, aderente per una certa estensione, ha anch'esso in parte acquistato i caratteri di connettivo fibroso ed appare assai ricco di vasi. Nei preparati coloriti col metodo di Weigert per le fibre

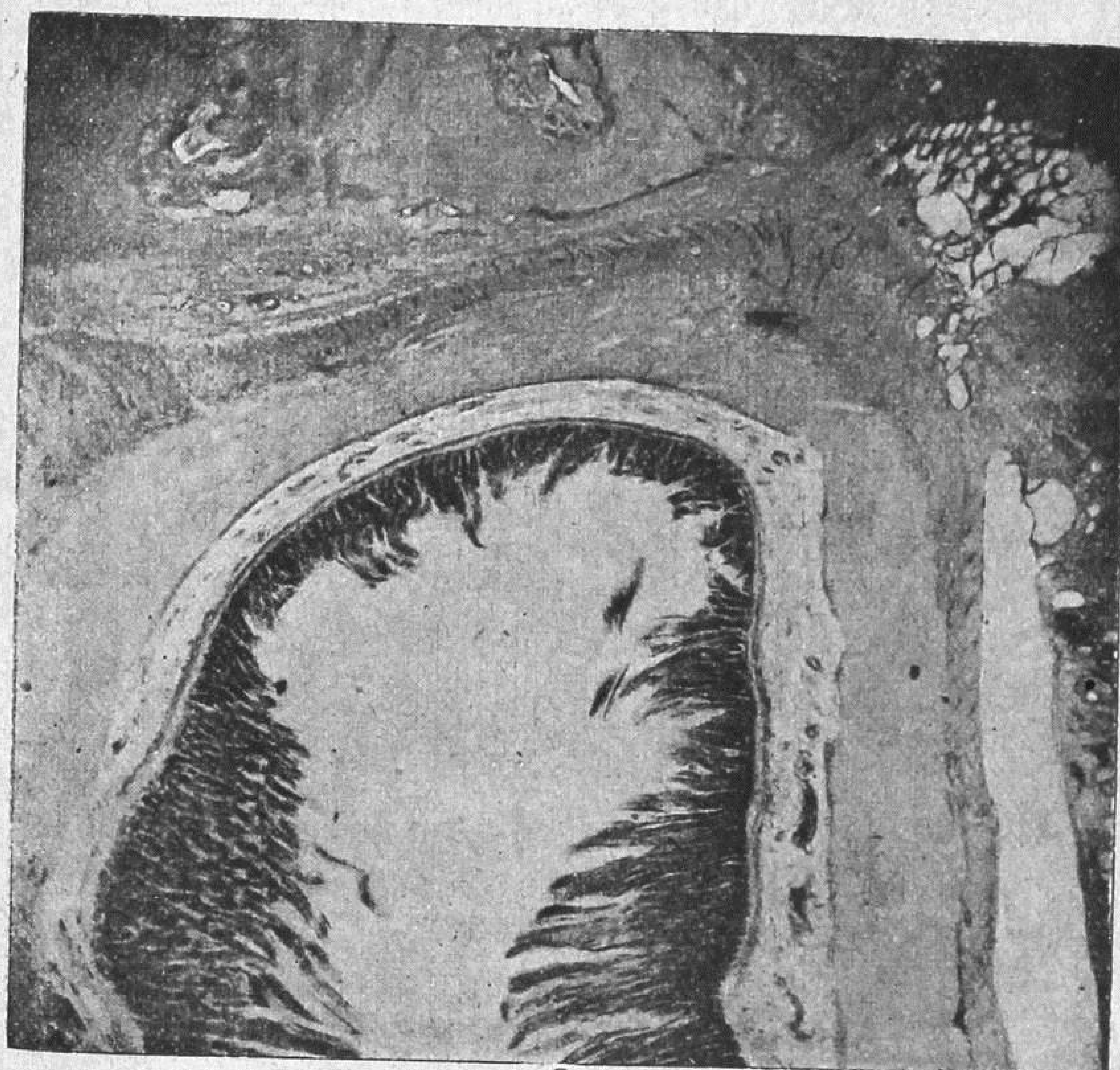


FIG. IV. — Sezione trasversale di intestino suturato alla parete addominale per mezzo di fili di seta interessanti la sierosa e la muscolare. Esame dopo 3 mesi. (Koristka obb. 35 mm., oc. 1).
Si scorge l'intima riunione dell'intestino alla parete addominale e l'atrofia dei villi intestinali nel tratto corrispondente alla linea di unione.

elastiche osservasi l'esistenza nella cicatrice addominale di una quantità considerevole di fibre elastiche, che d'altra parte, benchè esili e non molto numerose, si trovano pure presenti, specialmente all'intorno dei vasi pervii od obliterati, nel tratto di unione fra parete addominale e intestino.

Un altro fatto che l'esame microscopico dimostra chiarissimo è la considerevole atrofia (V. fig. IV) dei villi intestinali nella porzione di mucosa corrispondente alla di parte intestino aderente alla parete addominale la nostra microfotografia dà un'idea così precisa di ciò, che crediamo assolutamente inutile l'insistervi. Solo facciamo notare come anche la *muscolaris-mucosae* nel tratto corrispondente sia un po' assottigliata e leggermente atrofica: invece la sottomucosa non mostra lesioni apprezzabili.

Nelle altre parti dell'intestino, opposte al tratto fissato, nessuna lesione apprezzabile: solo evidente una leggera ipertrofia dello strato di fibre muscolari liscie longitudinali.

Quanto ai fili di seta, ancora benissimo riconoscibili, si nota che essi sono immersi in una ganga compatta di connettivo misto ad infiltrazione, non soverchiamente abbondante, di elementi rotondi.

VI-VII. — Cane adulto, molto grosso, maschio.

In questo animale, colla solita tecnica, si praticano due esperienze perfettamente simili. Si fissano cioè non una, ma due anse intestinali, una dell'ileo e l'altra del colon, agli estremi opposti della ferita laparotomica, usando come filo fissatore il catgut n. 0. Come disposizione speciale di questi fili sospensorî nello spessore della parete dell'intestino si ha cura che essi interessino solamente la sierosa e uno strato esilissimo di muscolare: completamento, come di solito, dell'atto operativo. Anche in questo animale nessun disturbo funzionale. Ucciso l'animale dopo quattro mesi, ed esaminato colla solita tecnica necroscopica, si osserva che l'aderenza fra colon e parete addominale è completamente rilasciata, essendo appunto l'ansa intestinale, precedentemente fissata, di nuovo tornata libera nel cavo addominale. Con ciò non si deve però intendere che non sia più dimostrabile alcun residuo della praticata fissazione, riconoscendosi invece chiaramente aderenze filamentose,

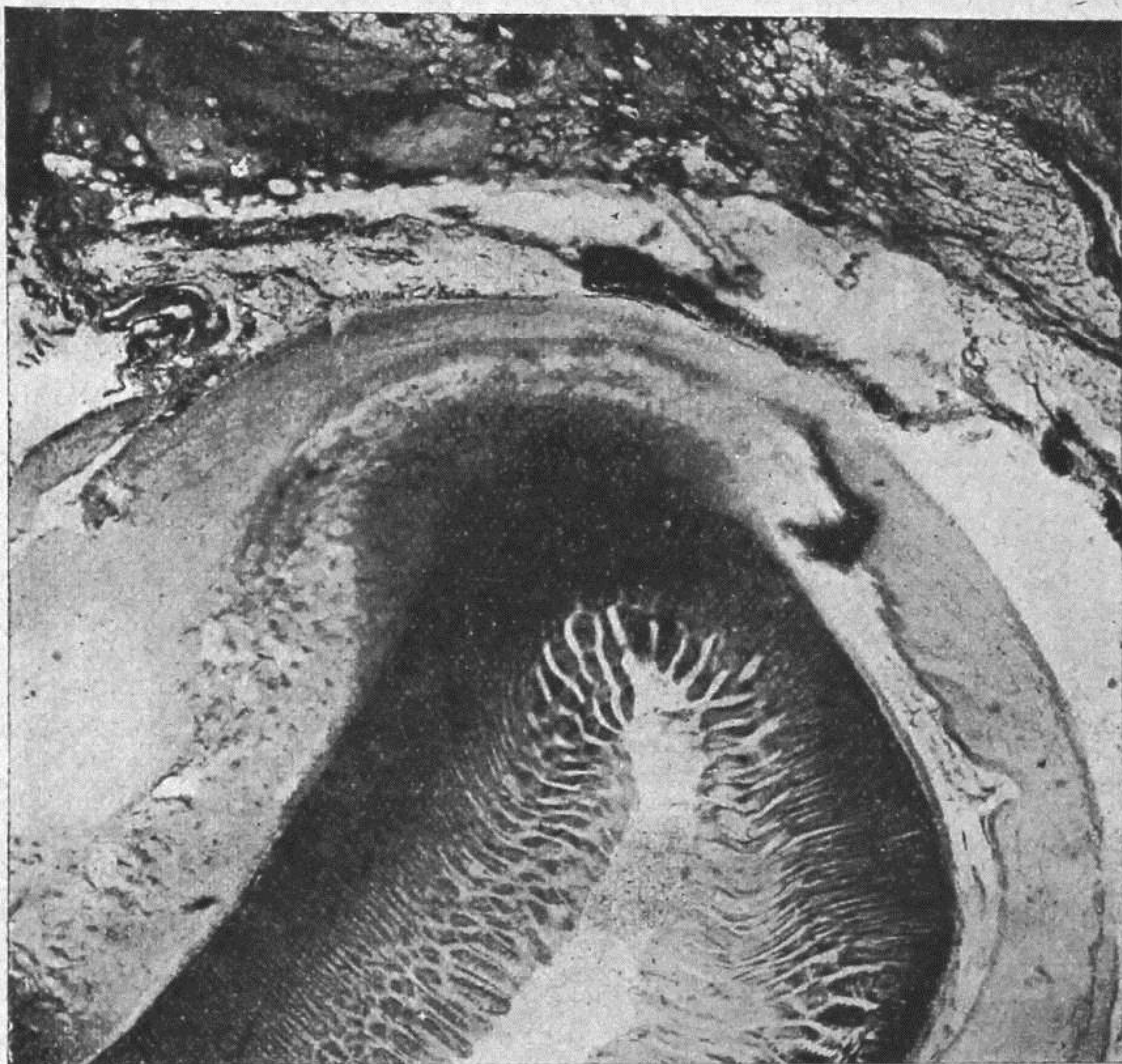


FIG. V. — Sezione trasversale di intestino tenue fissato alla parete addominale con fili di catgut N. 0 interessanti la sierosa e la parte superficialissima della muscolare: esame dopo 4 mesi. (Koristka obb. 35 mm., oc. 2).
Si scorge evidente la lassezza delle aderenze fra addome e intestino e il loro parziale rilasciamento.

lunghe circa 6-8 cm. e decorrenti dalla parete addominale alla superficie del colon opposta alla inserzione mesenteriale per un tratto limitatissimo, e che non possono considerarsi che come i residui di aderenze primitivamente corte riunienti l'intestino alla parete addominale. Invece la fissazione dell'ileo all'addome è ancora abbastanza intima, per quanto anche qui dimostrabile un certo allungamento delle aderenze, accompagnato ad un notevole grado di mobilità dell'intestino stesso, e ciò tanto in senso longitudinale che in quello trasversale, per rispetto alla parete addominale e per quanto notevolmente circondato dall'epiploon.

Esame microscopico. — Per quello che riguarda le aderenze sottili e filamentose, l'esame istologico dimostra che esse sono costituite da tessuto connettivo con pochi vasi e con qualche fibra elastica: nessuna alterazione dimostrabile nell'intestino.

Per ciò che invece si riferisce alla esperienza VII si osserva chiaramente (V. fig. V), il comportamento dell'intestino e la disposizione delle aderenze per riguardo a questo e alla parete addominale.

Si vede infatti che la unione reciproca fra intestino e parete addominale è oltremodo labile, non soltanto mancando fra questa e quella un contatto immediato e

reciproco, ma ancora apparendo il tessuto delle aderenze costituito da sottili briglie connettivali con scarsi vasi e con rare fibrille elastiche neoformate unitamente a frange epiploiche. Nell'intestino non dimostrabili alterazioni evidenti.

VIII. — Cane adulto, maschio, di media grandezza.

Colla medesima tecnica usata nelle esperienze precedenti viene fissata nella parete addominale un'ansa di intestino tenue, applicando come mezzo sospensivo fili di seta n. 1 interessanti tutto lo spessore della sierosa e della muscolare intestinale e decorrenti nella sottomucosa: come negli altri casi, costrizione modica dei fili fissatori e chiusura completa del cavo addominale.

Funzionalmente non rilevabile alcun disturbo, funzioni gastriche e intestinali apparentemente normali, mai vomito. Il cane viene ucciso, come quello della esperienza precedente, quattro mesi dopo l'operazione. L'esame necroscopico dimostra

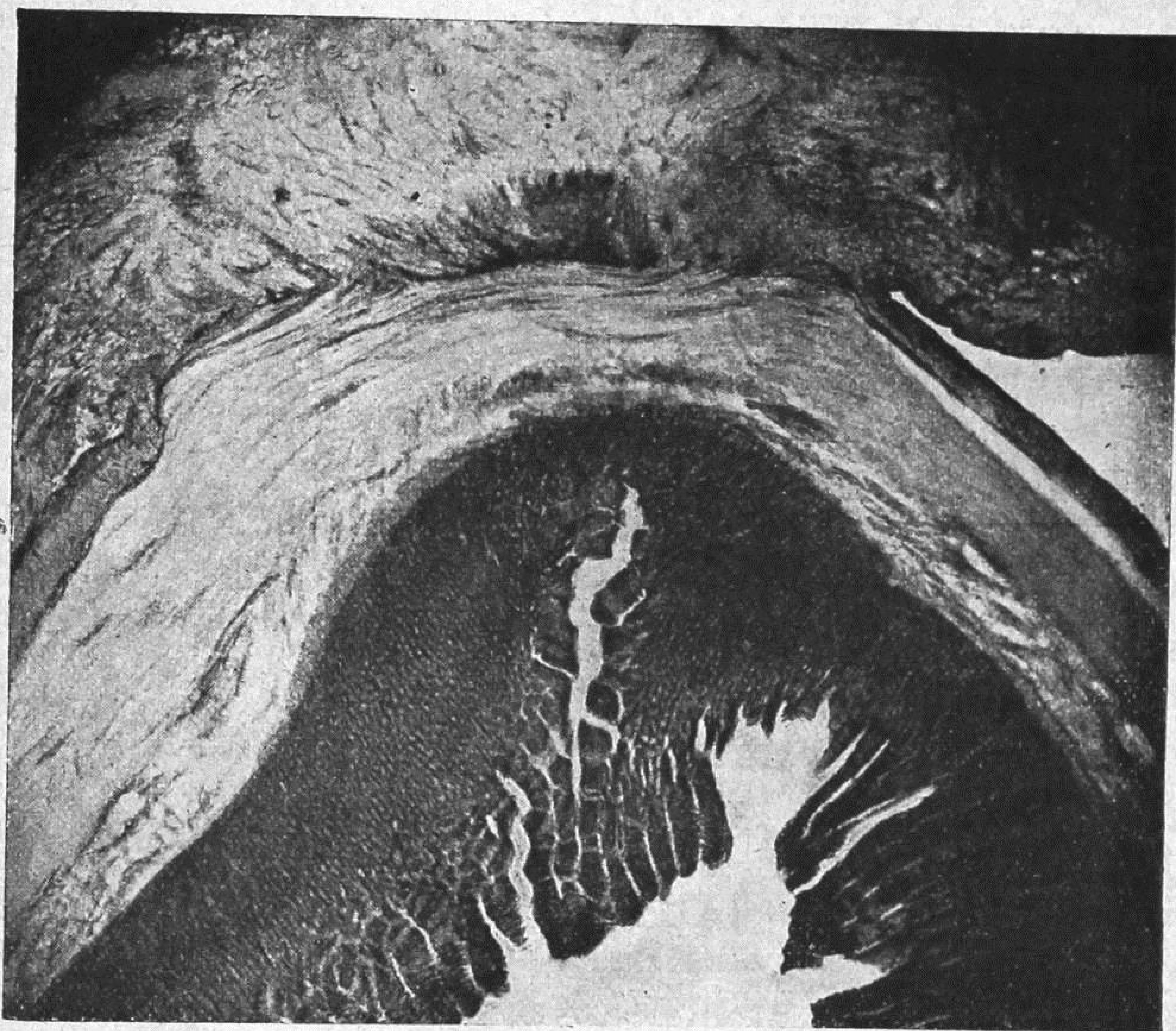


FIG. VI. — Sezione trasversa di intestino tenue e di parete addominale riuniti per mezzo di fili di seta interessanti tutto lo spessore della sierosa e della muscolare: esame dopo 4 mesi. (Koristka obb. 35 mm., oc. 2). Si scorge la notevole compattezza del tessuto cicatriziale di unione per cui si è stabilita, per una estensione pure notevole, una fusione fra tonache intestinali e pareti ventrali.

essersi stabilita e conservata una aderenza tenacissima fra intestino e parete addominale, che appaiono intimamente saldati fra loro. Nessun segno evidente di ostacolo al circolo intestinale, nè di dilatazione al disopra del tratto suturato. Condizioni generali e stato di nutrizione dell'animale ottimi.

Esame microscopico. — Nelle sezioni trasverse di intestino e della corrispondente parete addominale si osserva (vedi fig. VI) che esiste una vera e propria continuità fra le tuniche intestinali e le pareti ventrali. Tale continuità è rappresentata da briglie di tessuto connettivo cicatriziale compatto che dalla cicatrice stessa dell'addome si addentra e si approfonda entro la tunica muscolare dell'intestino, nella quale è pure rilevabile una considerevole iperplasia connettivale, che si irradia ancora ad una certa distanza dalla linea di sutura, giungendo fino alla sottomucosa che è a questo livello assai più sottile e compatta del normale. Il metodo di Weigert dimostra entro questo tessuto di riunione la presenza di una certa quantità di esili fibrille elastiche che per la loro forma e disposizione non possono altro che considerarsi come fibrille neoformate. Non si arriva in alcun modo a ri-

conoscere a livello della aderenza addomino-intestinale, la minima traccia della sierosa intestinale e dello strato di fibre muscolari liscie longitudinali, essendo queste formazioni completamente invase e sostituite dal tessuto connettivo compatto cicatriziale da noi già descritto. È pure rilevabile una lievissima atrofia dei villi intestinali e anche in parte della *muscolaris-mucosae* in corrispondenza sempre del segmento intestinale fissato.

Nella parte opposta, cioè libera, dell'intestino si rileva un lieve grado di ipertrofia della muscolare sopratutto nel suo strato circolare: nessuna alterazione della sierosa e della mucosa.

Riassunto e considerazioni.

Un primo fatto risulta chiaro da queste nostre esperienze e cioè che, qualunque sia la disposizione data ai fili fissatori, mai si è verificato il più piccolo disturbo nella circolazione intestinale, nè mai è stata osservata una viziatura meccanica di posizione nell'ansa intestinale fissata. È questo un fatto di notevole interesse clinico e operativo stando esso a dimostrare la notevole adattabilità funzionale dell'intestino a condizioni meccaniche certamente non normali e capaci di verificarsi anche all'infuori di un'enteropessi intenzionale o accidentale, dietro un semplice intervento laparotomico per le aderenze che sovente si creano fra parete addominale e una sezione qualsiasi dell'intestino.

Ciò, secondo i nostri esperimenti, tanto per il grosso, quanto per il tenue intestino: beninteso quando l'aderenza sia limitata ad un solo segmento intestinale e ad una parte soltanto della circonferenza di questo; giacchè altrimenti le condizioni anatomo-patologiche createsi sono assolutamente diverse e non trovano alcun riscontro colle nostre presenti ricerche. Questa nessuna influenza che la fissazione dell'intestino alla parete addominale esplica sul circolo intestinale ci dà ancora ragione dell'ottimo stato di nutrizione in cui tutti indistintamente gli animali sono stati trovati anche molto tempo dopo l'atto operatorio.

Ma il fatto più importante, capitale per lo scopo del presente lavoro, è quello riflettente il modo di comportarsi delle aderenze artificialmente stabilite fra intestino e parete addominale. A questo riguardo le nostre esperienze non sono affatto concordi: infatti mentre nella I, II, III, V e VIII l'unione fra parete addominale e l'intestino è salda in maniera da esistere una vera e propria fusione fra i due organi, nella IV, VI e VII tale unione reciproca è infinitamente meno intima tanto da lasciare all'intestino nel tratto fissato un grado notevole di mobilità in tutti i sensi, che raggiunge il massimo nella VI esperienza, nella quale è dato constatare un allungamento di parecchi centimetri delle aderenze stesse addomino-intestinali. A questo riguardo sorge il quesito del come mai in esperimenti assolutamente simili e condotti con tecnica simile debbano aversi risultati in fondo così diversi. Analizzando però minutamente i singoli casi troviamo delle differenze che riguardano il materiale di sutura usato per la fissazione e la disposizione data ai fili: infatti si osserva che in tutti i casi nei quali si è verificato un allungamento più o meno cospicuo delle aderenze fra addome e intestino è stato sempre impiegato il catgut n. 0, materiale questo riassorbibile e di minimo spessore. Secondo noi quindi un primo fattore della stabilità delle aderenze fra addome e intestino devesi ricercare nella natura del filo sospensore, mancando infatti il rilasciamento progressivo delle aderenze stesse in tutte quelle altre esperienze nelle quali è stata

impiegata la seta. A questo primo fattore, certamente importantissimo, un altro se ne deve aggiungere e cioè la disposizione data ai fili fissatori che, identica in tutti i casi per ciò che riguarda gli strati della parete addominale, offre, per contro, delle differenze per ciò che si riferisce alle varie tuniche intestinali interessate dal filo.

Si rileva infatti dalle nostre esperienze che nei tre casi in cui si è verificato il rilasciamento più o meno cospicuo della aderenza il filo interessava nell'intestino solamente la sierosa e la parte più superficiale della muscolare (punti alla Lembert), mentre negli altri cinque, oltre all'essere stato impiegato filo di seta, questo aveva interessato tutto, approssimativamente, lo spessore delle due tuniche esterne e in un caso (I esperienza) anche quello della mucosa, che è quanto dire di tutte le tonache intestinali.

Dal lato puramente tecnico operativo crediamo quindi poter concludere in questo senso che cioè l'impiego di un materiale di sutura riassorbibile o non, e più o meno interessante lo spessore delle varie tuniche intestinali, giuoca una parte fondamentale nella stabilità e resistenza delle aderenze stesse fra addome e intestino.

Questi dati di tecnica trovano la conferma nello studio istologico da noi fatto su pezzi interi comprendenti in massa e nei loro rapporti originali, la parete addominale e l'intestino ad essa aderente e che già abbiamo minutamente descritto. L'esame microscopico dimostra infatti che in quei casi in cui si è verificato un allungamento e un rilasciamento della aderenza questa non solo si addentra minimamente nello spessore delle tuniche intestinali osservandosi tracce di tessuto connettivo compatto solamente nella estrema superficie dell'intestino, in rapporto colla aderenza, ma ancora si osserva la quasi completa integrità della struttura intestinale stessa. Si rileva ancora in questi casi un altro fatto e cioè la indipendenza, il nessun rapporto che corre fra cicatrice addominale e parete dell'intestino fissato, che appaiono soltanto riunite da esilissimi fasci connettivali e da frange epiploiche.

Invece se consideriamo i reperti ottenuti negli altri casi nei quali l'aderenza fra parete addominale e intestino è intima e completa, troviamo esistere rapporti intimi di continuità fra cicatrice addominale e ansa intestinale fissata. Tale continuità che garantisce la stabilità della aderenza è accompagnata ad un altro fatto e cioè all'addentrarsi del connettivo di neoformazione entro lo spessore proprio della parete intestinale giungendo ad interessare il maggior numero delle volte anche il derma della mucosa. Ne susseguono in tal modo delle modificazioni strutturali importanti quali l'atrofia della muscolare, l'iperplasia del connettivo, la scomparsa frequente della *muscolaris-mucosae*, il tutto accompagnato ad una ricca neoformazione di vasi che, originatisi dalla cicatrice stessa dell'addome, si addentrano numerosi nelle tuniche intestinali e poi obliterandosi vengono a costituire delle specie di veri e propri cordoni connettivi che garantiscono la stabilità della adesione fra intestino e pareti ventrali: e tutto questo con un massimo di intensità all'intorno dei fili di seta, i quali servono come guide conduttrici del nuovo tessuto e dei vasi di neoformazione. E il fatto finale che ne risulta, per quello che si riferisce all'aderenza, è lo stabilirsi di una completa continuità, come già abbiamo più volte detto, fra cicatrice addominale e intestino, continuità che rende il più delle volte impossibile di riconoscere quale sia il limite divisorio fra inte-

stino e pareti ventrali. E con ciò si comprende ancora facilmente come data la grande quantità di connettivo neoformato, finisca col verificarsi un'atrofia della tonaca muscolare nel tratto intestinale fissato e un'atrofia e talora anche una scomparsa della *muscolaris-mucosae* quando questa sia stata in qualche modo interessata dall'ago o dal filo fissatore nella sua continuità. E non possiamo, sempre per quello che riguarda la stabilità dell'aderenza, passar sotto silenzio un altro fatto nelle nostre esperienze costante: vogliamo dire la parte che giuoca l'epiploon. Si è visto infatti che sempre la linea di unione fra intestino e parete è più o meno estesamente ricoperta e avvolta dall'epiploon, e l'esame microscopico ha spesso dimostrato una perdita della struttura normale di quest'organo, avendo, in qualche punto anche per una notevole estensione, acquistato il carattere di vero e proprio tessuto connettivo in rapporto e continuità con quello proveniente dalla cicatrice addominale e addentrantesi nell'intestino. Tuttavia non crediamo che ad esso spetti un'importanza cospicua per quello che riguarda la stabilità e resistenza della aderenza, mentre invece importantissimo è il suo ufficio di organo protettore rivestendo e isolando dal resto del cavo peritoneale le superfici di organi addominali in qualsiasi maniera lesi: di più esso oltrechè un'azione protettiva ne esplica ancora una nutritiva per le abbondanti anastomosi vasali che si creano fra esso e gli organi con cui, per una ragione patologica qualsiasi, venga ad assumere rapporti di aderenza. Sotto questi vari aspetti le nostre ricerche non sono altro che una conferma di quanto sulla fisiopatologia dell'epiploon hanno dimostrato gli studi di De Renzi e Boeri, Cioffi, Pirone, ecc.: l'alta importanza poi che esso ha come organo nutritivo e protettivo dell'intestino, trova la sua più ampia conferma nelle ricerche di Baldassarri e Finotti, Solieri, Tarsia in Curia ed altri che hanno dimostrato come lesioni anche molto gravi dell'intestino sia per ciò che riguarda le tuniche, sia per ciò che riguarda la resezione estesa mesenteriale riparino facilmente e in tempo relativamente breve, grazie appunto all'azione esplicata nei singoli casi dall'epiploon. D'altra parte all'infuori di questa azione esplicata dall'omento, è noto pure da recenti e interessanti ricerche del Nicoletti che l'ablazione anche estesa delle tuniche esterne, purchè sia lasciata integra la *muscolaris-mucosae*, non solo non apporta alcun disturbo meccanico, ma anche è seguita da una riparazione sufficiente che mentre assicura la funzionalità intestinale impedisce d'altro lato il passaggio dei germi attraverso le tuniche lese. La grande tollerabilità dell'intestino per estesi traumi delle sue tonache esterne trova ancora una conferma nelle recenti ricerche di Hoffmann.

Questi vari dati per quanto riflettenti condizioni anatomiche molto differenti dalle nostre, servono però a darci ragione della assenza di qualsiasi accidente immediato e consecutivo alla enteropessi, anche quando, come nella I esperienza, il filo abbia trafitto tutto lo spessore delle tuniche intestinali e abbia quindi creato una condizione favorevole al passaggio e alla diffusione dei germi contenuti entro al lume intestinale; inoltre ci spiegano completamente la mancanza di qualsiasi fatto grave necrotico riflettente la piccola porzione di intestino compresa nei fili fissatori.

Riassumendo, quindi noi crediamo che per quello che si riferisce alla stabilità e permanenza delle aderenze fra intestino e addome abbiano una precipua impor-

tanza vari elementi e, cioè sopratutto la natura non riassorbibile del filo usato per la fissazione e l'aver questo interessato almeno tutto lo spessore delle due tuniche esterne, perchè in tal modo il lavoro di riparazione che conduce alla formazione di un tessuto cicatriziale tanto nella parete addominale, quanto nell'intestino nel tratto interessato dai fili, non solo ha una durata relativamente notevole, ma ancora permette che il connettivo neoformato si addentri e si approfondi nello spessore delle tuniche intestinali; certamente a questo riguardo una parte cospicua spetta allo elemento vasale neoformato, giacchè i numerosi vasi che accompagnano il processo riparativo e che si insinuano dalla cicatrice addominale nelle tuniche intestinali finiscono coll'obliterarsi, e al loro posto permangono delle tenaci briglie connettivali che rendono sempre più salda l'adesione fra intestino e parete ventrale. Quale sia la parte esplicata dalla sierosa, noi non possiamo dirlo, giacchè le nostre esperienze riguardano tutte animali uccisi troppo tempo dopo l'atto operativo e quindi in un periodo in cui non è possibile ricostruire le fasi di tutto il processo; del resto, lo abbiamo detto in principio, non è nostro scopo entrare nella questione della istogenesi minuta delle aderenze peritoneali, perchè già trattata da altri autori e solo indirettamente connessa coll'argomento preso a trattare. Invece accettando il fatto compiuto della stabilita aderenza fra addome e intestino, si può osservare che ad essa possono prendere parte con varia intensità e diverso grado, e ciò a seconda di fattori che qui è inutile ripetere, tutte le diverse tuniche intestinali, e che l'aderenza definitiva può risultare dalla fusione di tutte le tuniche intestinali, ad eccezione dell'epitelio di rivestimento, che reagiscono tutte nel medesimo modo e cioè colla proliferazione connettivale che coadiuva e completa la riparazione della stessa ferita addominale, la cui cicatrizzazione ha pure una grande importanza nello stabilire l'aderenza definitiva.

Alcuni altri dati, pure importanti, hanno messo in chiaro le nostre ricerche e cioè la frequente, per quanto non assolutamente costante, atrofia dei villi intestinali nel tratto di mucosa corrispondente al segmento intestinale fissato; questa atrofia che può anche raggiungere un grado notevole (v. fig. IV), non può spiegarsi altro che ammettendo in parte un disturbo di circolo locale e in parte una diminuzione considerevole, nel tratto d'intestino fissato, della funzione normale di assorbimento, in nessun caso però si è osservata una mancanza del rivestimento epiteliale, il quale però spicca per un altro fatto e cioè per la notevole ricchezza di cellule mucipare. Nelle altre porzioni dell'intestino non in diretto rapporto coll'aderenza, le lesioni sono pressochè nulle, mostrandosi la mucosa perfettamente normale, e così pure la sottomucosa e la sierosa; soltanto nella muscolare è sembrato qualche volta di rilevare un certo grado di ipertrofia, ma sempre però lievissimo, nè in nessun caso tale da poter far pensare all'esistenza di una stenosi.

***

Questi nostri risultati sperimentali ci permetteno di concludere che nel cane, quando sia eseguita con tecnica appropriata, la enteropessi, qualunque sia il tratto di intestino fissato, non solo è stabile, cioè le aderenze fra intestino e addome sono permanenti e definitive, ma ancora non si accompagna al più lieve disturbo immediato o tardivo, sia per ciò che riguarda il circolo intestinale, sia per ciò che

concerne le condizioni generali di nutrizione. Questi dati sperimentali non concordano certo con quelli di Ludloff che sostiene verificarsi in ogni caso l'allungamento e il rilasciamento delle aderenze create colla fissazione dell'intestino alla parete, ma noi crediamo che ciò debba riferirsi principalmente alla tecnica e non al tempo di osservazione, giacchè esso è il medesimo dei nostri esperimenti.

Praticamente, portando colla dovuta riserva questi dati sperimentali nel campo clinico operativo, si può ritenere essere pressochè innocua l'enteropessia addominale anche quando, e su questo però le riserve debbono essere estreme, i fili fissatori interessino tutto lo spessore delle pareti intestinali.

La questione è un po' diversa quando si tratta di giudicare del valore della enteropessi e in particolare della colopessia nella cura del prolasso rettale, perchè in questo caso esistono delle condizioni anatomiche tutt'affatto speciali che non trovano riscontro nell'individuo o nell'animale normale.

Tuttavia se si pensa che anche nell'animale normale si può avere o meno rilasciamento delle aderenze addomino-intestinali a seconda sopratutto del materiale di sutura usato e della disposizione data entro le tuniche intestinali ai fili fissatori, si può ritenere che con tecnica appropriata anche in casi di prolasso rettale di alto grado possa la colopessia, anche semplice, rappresentare un metodo curativo assai efficace; la diversità di risultati ottenuti dai singoli operatori e, cioè alcuni ottimi e altri incerti, o addirittura cattivi, può forse trovare, in parte, la spiegazione nella diversità di tecnica usata.

Ad ogni modo, qualunque sia il valore della enteropessi, e comprendiamo in questa, oltre la colopessia, la ileopessia proposta da Israel nel trattamento dello invaginamento intestinale e in particolare di quello ileocecale e la digiunopessia come complemento della digiunostomia, quello che risulta evidente dalle nostre ricerche è la completa innocuità di questa pratica operativa per ciò che riguarda lo stato di nutrizione dell'ansa stessa intestinale, non risultandone mai necrosi, e per ciò che si riferisce al circolo fecale; questi dati uniti alla possibilità di ottenere salde aderenze dell'intestino colla parte addominale, possono rendere questa pratica operativa molto utile e sufficientemente sicura nei risultati, per quanto riguarda il trattamento di speciali infermità.

BIBLIOGRAFIA.

AUBERT. *Prolapsus rectal. Colopexie.* Revue de Chirurgie, 1908.

BALDASSARRI e FINOTTI. *Riparazione delle perdite di sostanza delle pareti gastriche ed intestinali con lembi siero-muscolari. Studio sperimentale.* La Clinica chirurgica, 1903.

BOGDANIK. *Ueber Colopexieanterior zur Beseitigung Lochgradiger Mastdarmvorfälle.* Wiener med. Presse, 1895.

BOIFFIN. *Sur un cas de prolapsus complet du rectum. Colopexie simple.* Archiv. provin. de Chirurgie, 1893.

BRUNN. *Ueber die Entzündung seröser Häute mit besonderer Berücksichtigung der Rolle der Serosa-Deckzellen.* Ziegler's Beiträge Bd. XXX, 1901.

BUCCI. *Colopessia alla Ludloff per la cura del prolasso grave del retto.* La Clinica chirurgica, 1910.

BUSCH und BIBERGEIL. *Experimentelle Untersuchungen über Verhütung von peritonealen Adhäsionen.* Langembeck's Archiv f. klinische Chirurgie, Bd. 87, 1908.

BÜTTNER. *Untersuchung über das Verhalten der Peritonealepithelien bei Entzündung.* Ziegler's Beiträge, Bd. XXV, 1899.

CABANIÈ. *Contribution au traitement du prolapsus grave du rectum par la méthode colopexique.* Thèse de Toulouse, 1897.

CADDY. *Complete rectal prolapse treated by ventrofixation of the rectum.* Annals of Surgery, 1895.

CONNELL. Journ. of the Americ. med. Assoc., 1906.

CORNIL. *Des modifications que subissent les cellules endothéliales dans les inflammations et en particulier dans les adhérences des membranes séreuses et dans la pneumonie.* Archiv. de Méd. exper. et d'Anatomie pathol., 1897.

CORNIL et CARNOT. *Régénération cicatricielle des conduits muqueux et de leur revêtement épithélial.* Archives de Méd. expérim. et d'Anatomie pathol., 1898.

CORNIL et CARNOT. *Régeneration cicatricielle des cavités muqueuses et de leur revêtement épithélial.* Archives de Méd. expérim. et d'Anat. pathol., 1899.

DOYON et PETITJEAN. *Observations concernant le rôle de l'épiploon.* Comptes-Rendus de la Soc. de Biol. de Paris, 1905.

VON EISELBERG. *Zur operativen Behandlung grosser Rectum-Prolapse.* Langenbeck's Archiv f. klinische Chirurgie, Bd. 67, 1902.

GANGITANO. *Colopessia alla Ludhoff con resezione del colon per la cura del prolasso del retto. Guarigione.* Napoli, 1902.

HEUSNER. Revue de Chirurgie, 1905.

HOFFMANN. *Folgerscheinungen nach Künstlicker Fortnahme einerseits des Serosamuscularisüberzuges, andererseits der Mucosaüberzuges am Magendarmtractus des Hundes.* Langembeck's Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 90, 1909.

ISRAEL. *Darminvagination und eine neue gefahrlose Methode der operativen Behandlung* Münch. med. Wochen., 1905.

JEANNEL. *Leçons de clinique chirurgicale faites à l'Hôtel-Dieu de Toulouse,* 1897.

LARSONNEUR. *De la méthode colopexique dans le traitement des prolapsus complets du rectum.* Thèse de Paris, 1893.

LE DENTU. *Prolapsus du rectum.* Bull. de la Soc. de Chirurgie de Paris, 1905.

LENORMANT. *La colopexie. Contribution à l'étude thérapeutique du prolapsus du rectum.* Revue de Chirurgie, 1907.

LUDLOFF. *Zur Pathogenese und Therapie des Rectumprolapses.* Langenbeck's Archiv für klin. Chirurgie., Bd 59, 1899.

LUDLOFF. *Weitere Beiträge zur Pathogenese und Therapie des Rectumprolapses.* Langenbeck's Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 62, 1900.

MANASSE. *Importance de la vascularisation artérielle de l'S iliaque pour son déplacement opératoire.* Revue de Chirurgie, 1907.

MÖNCKEBERG. *Ueber das Verhalten des Pleuroperitonealepithels bei der Einheilung von Fremdkörpern.* Ziegler's Beiträge, Bd. XXIV, 1903.

MORESTIN. *Traitement des grands prolapsus du rectum.* Bull. et Mém. de la Soc. anat. de Paris, 1902.

MOSKOWICZ. *Aseptische Darmoperationen.* Langenbeck's Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 86, 1987.

MUSCATELLO. *Sulle condizioni necessarie alla produzione di aderenze peritoneali.* Archivio per le Scienze mediche, 1896.

NICOLETTI. *Effetti dell'ablazione delle tuniche muscolari dell'intestino tenue nel cane.* Il Policlinico, Sez. chirurgica, 1908.

PACHNIO. *Ueber Dauerresultate der Colopexie bei hochgradigem Rechtumprolaps.* Brunn's Beiträge z. klin. Chirurgie, 1905.

PANEA. *Sur l'hystotopographie du tissu élastique dans les parois de l'intestin humain.* Archives de Méd. expér. et d'Anat. pathol., 1906.

PARLAVECCHIO. *La colonplicatio come cura delle ectasie essenziali del colon.* Il Policlinico, Sez. pratica, 1904.

PICQUÉ. Bull. de la Soc. de Chirurgie de Paris, 1906.

PIRONE. *Sulla funzione difensiva del grande epiploon.* La Riforma Medica, 1903.

POGGI. *La rigenerazione della mucosa intestinale nelle ferite del tenue.* Atti della Regia Accademia medica di Roma, 1888.

POTHERAT. *Adhérences intestinales.* Gazette des Hôpitaux, 1906.

QUÉNU et BRANCA. *Recherches sur la cicatrisation épithéliale dans les plaies de l'intestin.* Archives de Med. expér. et d'Anat. patholog., 1902.

ROTTER. *Zur Colopexie bei Prolapsus recti (die extraperitoneale Fixation des Darmes).* Deutsche med. Wochen., 1903.

ROTTER. *Ueber die Pathogenese und operative Behandlung des Prolapsus recti.* Deutsche med. Wochen, 1908.

SCHOEMAKER. *Darmnaht.* Centralblatt f. Chirurgie, 1907.

SEELIGMANN. *Operation des Prolapsus ani et recti.* Deutsche med. Wochen., 1909

SINCLAIR KIRK. *Complete prolapse of the rectum, successfully treated by intra-abdominal fixation.* British. med. Journal, 1900.

TARSIA IN CURIA. *Esiti lontani dell'avvolgimento con l'epiploon di estese sezioni di intestino isolato dal mesentere.* La Riforma Medica, 1909.

VERNEUIL. *Rapport sur un mémoire du doctor Jeannel, relatif à la colopexie, opération nouvelle pour la cure des formes graves du prolapsus rectal.* Bulletin de l'Acad. de Méd. de Paris, 1889.

WEISS. *Weitere Erfahrungen über Colopexie.* Langenbeck's Archiv für klin. Chirurgie, Bd. 73, 1904.

WULLSTEIN. *Ueber aseptische Darmoperationen.* Langenbeck's Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 87, 1908.

ZIEGLER. *Ueber fibrinöse Entzündung der serösen Häute.* Ziegler's Beiträge, 1897.

V.

OSPEDALE CIVILE DI URBINO

Un caso di cistocele inguinale puro strozzato

per il dott. ANTONIO VENTURI, chirurgo primario.

Un caso di cistocele inguinale puro strozzato mi porge occasione ad alcune considerazioni sull'argomento, che, per quanto in questi ultimi tempi sia stato oggetto di numerose osservazioni e studi, rimane però sempre, ed in ispecie per la diagnosi differenziale, ancora incerto e poco noto, dato lo scarso numero dei casi osservati e descritti.

Le ernie della vescica in generale hanno ormai una lunga storia di quasi quattro secoli, raccolta diligentemente in parecchi lavori sull'argomento, nè qui sarebbe opportuno ripeterla. Io mi limiterò solamente più innanzi ad un cenno storico della loro complicazione più importante, lo strozzamento. Credo però opportuno di riassumere brevemente lo stato attuale delle nostre conoscenze sull'ernia della vescica, nelle varietà inguinale e crurale. Esistono ancora altre varietà di cistoceli: cistoceli della linea alba studiati da Tédenat (1), un caso dei quali presenta fenomeni di strozzamento [oss. di Gerulanos (2)]; perineali, che si fanno strada attraverso le fibre degli elevatori dell'ano; otturatori; ischiatici; ma questi costituiscono per la loro estrema rarità « vere curiosità patologiche », e a me basta d'averle accennate.

Ormai tutti i chirurghi sono d'accordo sui così detti cistoceli operatorî, dei quali parla per primo Picquet (3), che si formano per trazione sul sacco nella cura radicale delle ernie e che vanno quindi ben distinti dalle vere ernie della vescica. Brunner (4) che già vi aveva insistito dopo Lardy (5) ed Hermès (6), ritorna recentemente sull'argomento (7), convinto che ancora molti cistoceli operatorî figurino nelle statistiche come vere ernie vescicali.

(1) TÉDENAT. *Hernies vésicales de la ligne blanche.* Soc. de Chir., Paris, 20 mars 1901.
(2) GERULANOS. *Ueber Cystocele lineae albae.* Deut. Zeit. für Chir., 1899, v. 54, n. 2.
(3) PICQUET. *Contribution à l'étude de la cystocèle inguinale.* Thèse de Paris, 1893.
(4) BRUNNER. *Ueber Harnblasenbrüche.* Deut. Zeit. für Chir., 1898, v. 47, p. 121.
(5) LARDY. *Trois cas de cystocèles au cours d'herniotomies.* Revue de Chirurgie, 1896, pag. 144.
(6) HERMÈS. *Beitrag zur Kenntniss der Blasenhernien.* Deut. Zeit. für Chir., 1897, v. 45, p. 245,
(7) BRUNNER. *Das Hervorzichen der Harnblase bei Hernien radikaloperationen: dei sogenannte operative Blasenhernie.* Deut. Zeit. für Chir., 1909, v. 101, fasc. 5-6.

***

L'ernia della vescica non costituisce più un raro reperto anatomo-patologico, poichè già a centinaia si trovano i casi nella letteratura: circa 200 anteriori al 1900; 110 nuovi raccolti da Eggenberger (1) nell'ottobre 1908, più numerosissime osservazioni sparse. Gli autori recenti però tendono a diminuirne la cifra di frequenza proporzionale alle ernie comuni, computata da Guelliot di 1 a 50 (2) (statistica di Monari (3) da 1 a 40, di Bastianelli (4) di 1 a 54). Brunner nel suo primo lavoro la computa di 1 a 100; Lucas-Championnière (5) trova l'ernia della vescica nella sua numerosa statistica anche più raramente: e da ultimo Brunner la giudica nella frequenza di 1 a 200. Personalmente su 410 cure radicali d'ernia inguinale e crurale io ho trovato quattro volte l'ernia della vescica sempre nella varietà inguinale, tre con enterocele, una volta — il caso presente — sola.

L'ernia della vescica è propria dell'età avanzata (dai 40 ai 70 anni) con poche eccezioni: è raramente bilaterale. Come tale è stata osservata in modo certo da Souligoux (6) e Martinelli (7) per l'ernia crurale, da Durante — citato in Alessandri (8) — da Alessandri (9), Testa (10), Bakunin (11), Mastrosimone (12) per l'inguinale.

Nella varietà inguinale è di gran lunga più frequente nell'uomo: nella varietà crurale nella donna, ma con minor rapporto delle ernie comuni. Non vi è differenza notevole fra i cistoceli osservati a destra e quelli a sinistra. Il volume del cistocele non è generalmente grande (da una ciliegia ad una noce), ma si sono notati cistoceli nei quali gran parte della vescica era erniata.

La divisione data nel 1895 da Jaboulay e Villard (13) è anche oggi accettata da tutti gli autori.

Essi divisero le ernie della vescica in:

cistoceli extraperitoneali, quando la vescica nella sua porzione extra-

---

(1) EGGENBERGER. *Harnblasenbrüche*. Deut. Zeit. für Chir., v. 94, fasc. 5-6. 1908.
(2) GUELLIOT. Cong. français de Chirurgie, 1889.
(3) MONARI. *Cystocele inguinalis*. Beitrag zur Klin. Chir., 1896, v. 17.
(4) BASTIANELLI. XIII Congresso della Società Italiana di Chirugia, 1904.
(5) LUCAS CHAMPIONNIÈRE. XV Congrès français de Chirurgie, séance du 25 octobre.
(6) SOULIGOUX. *Hernie crurale double avec cystocèle double*. Arch. géner. de Méd., 1898, p. 749.
(7) MARTINELLI. *Ernia crurale bilaterale della vescica*. Soc. medico-chir. di Bologna, 4 luglio 1908.
(8) ALESSANDRI. *L'ernia della vescica con speciale riguardo alla sua patogenesi*. Policlinico, Sezione Chir., 1901, fasc. 1-2.
(9) ALESSANDRI. R. Accademia medica di Roma, 18 dicembre 1904.
(10) TESTA. *Del cistocele inguinale bilaterale*. Giorn. med. e chir., Napoli, 1970. XXI, 40
(11) BAKUNIN. *Bilateral inguinal hernia of the bladder*. Chirurg. Mosk., 1907, 207-210.
(12) MASTROSIMONE. *L'ernia della vescica*. Policlinico, Sezione Chir., 1909, fasc. 4-5.
(13) JABOULAY et VILLARD. *Des hernies inguinales et crurales de la vessie*. Lyon médical, 1895, nn. 8-9.

peritoneale costituisce da sè sola l'ernia [cistocele senza sacco sieroso di Duret (1)];

cistoceli paraperitoneali, quando colla vescica si trova anche un sacco sieroso (entero-cistocele con sacco sieroso incompleto di Duret);

cistoceli intraperitoneali, quando la vescica si trova nell'interno del sacco sieroso che la copre quindi completamente [ernia con intussuscezione della vescica di Duret, cistocele per bascuglia di Krönlein (2) e Leroux (3)].

La varietà paraperitoneale è la più frequente tanto nelle ernie inguinali che nelle crurali: in essa non si conoscono eccezioni alla posizione della vescica, situata sempre in dentro e in addietro al sacco. Nel sacco sieroso che accompagna queste ernie si trova generalmente intestino tenue od omento: qualche volta il sacco è vuoto. Come contenuto raro del sacco è stato osservato l'intestino ceco e l'appendice da Thiriar (4), la salpinge da Léjars (5) e da Dardanelli (6), la salpinge e l'ovaio da Raymond (7).

I cistoceli extraperitoneali sono meno frequenti: nelle ernie crurali essi rappresentano vere eccezioni.

Pochissimi casi si trovano nella letteratura di ernie della vescica intraperitoneali e quasi tutti riferiti da osservatori antichi (rec. vedi Arcoleo (8): sembra però che questa varietà non possa essere messa in dubbio. Essa è stata osservata solo in ernie inguinali.

L'eziologia e la patogenesi del cistocele hanno interessato grandemente quasi tutti gli autori: ed i maggiori studi sull'ernia della vescica riguardano appunto questa parte dell'argomento. Si sono anche compiute numerose ricerche ed esperienze sul cadavere. Monod e Delagenière (9) per primi hanno iniettato liquido in vescica per osservarne i rapporti colla parete addominale ed in ispecie coi canali inguinale e crurale, concludendo che aumentavano colla sua distensione. Bonomo (10) ha notato che la contrazione della muscolare impedisce in condizioni fisiologiche la formazione di diverticoli, e che la vescica, a misura che si distende, ha minor tendenza ad erniare, allontanandosi dalla parete anteriore con rotazione all'indietro. Alessandri ha trovato

---

(1) Duret. *Variétés rares des hernies inguinales.* Thèse d'aggrégation. Paris, 1883.
(2) Krönlein. *Herniologische Beobachtungen.* Arch. für Chir., 1876, p. 420.
(3) Leroux. *Hernie de la vessie.* Revue mensuelle de méd. et de chir., 1880, 5.
(4) Thiriar. Gazette hebdomadaire de méd. et chirurgie, 1890.
(5) Léjars. *Hernie inguinale simultanée de la trompe utérine et de la vessie. Les hernies de la trompe. Les lésions opératoires de la vessie herniée.* Revue de Chirurgie 1893, 1-2.
(6) Dardanelli. *Ernia crurale destra strozzata contenente la tromba uterina e la vescica.* Riforma medica, 1910, f. p. 208.
(7) Raymond. Société anatomique. Paris, 1894, p. 843.
(8) Arcoleo. *Su di un caso di cistocele inguinale intraperitonale.* Riforma medica, 1904, 17, pag. 457,
(9) Monod et Delagenière. *Contribution a l'étude de la cystocèle inguinale.* Revue de Chirurgie. Sept. 1889.
(10) Bonomo. *Sulle ernie della vescica.* Giornale medico del R. Esercito. Luglio 1898.

che la vescica non si distende uniformemente e che nella sua distensione ruota un po' verso dietro, mentre, sollevandosi il peritoneo che la riveste specie in avanti e ai lati, la sua porzione extraperitoneale aumentata si mette più a contatto degli orifizi inguinale (fossetta interna e media) o crurale. E ciò specialmente a media distensione e nel lento vuotarsi dell'organo. Fissando la vescica al peritoneo delle fossette inguinali l'autore ha osservato l'accentuarsi dei fatti; e cercando di impegnare il peritoneo nei canali erniari, ha notato che la vescica costantemente più o meno lo segue. Mastrosimone ripetendo le esperienze anche su cadaveri in posizione eretta ottiene i medesimi risultati. Jaboulay e Villard hanno esperimentato sulla possibilità di scollamento della vescica dal suo rivestimento sieroso, e hanno trovato che lo scollamento riesce facile in avanti e ai lati, meno facile posteriormente, quasi impossibile all'apice. Lambret (1) ha ripreso e studiato con esperienze la questione, notando nel 10 % dei casi tali aderenze della sierosa vescicale, specie alla sommità, da potersi in modo facile spiegare lo scivolamento nei cistoceli paraperitoneali.

Le ernie della vescica si considerano ora come affezioni acquisite: ne sostengono soli l'origine congenita Lucas-Championnière (2) e Bourbon (3). Non è neppur più ammissibile la distinzione in cistoceli di forza e cistoceli di debolezza [Roche (4)]: tutte le condizioni eziologiche che possono favorire lo sviluppo di un'ernia in generale, possono facilitare la produzione d'un cistocele. La legge di Forgue è ancora applicabile alle ernie della vescica. Ma oltre la diminuita resistenza della parete e la aumentata pressione endo-addominale si comprende come debbano agire da cause predisponenti condizioni speciali dell'organo che si deve impegnare negli orifizi costituenti la porta d'ernia. Le affezioni vescicali pregresse, ed in ispecie l' ipertrofia prostatica e i restringimenti uretrali, hanno dunque una grande importanza patogenetica per le loro conseguenze: flaccidità, distensione permanente, atrofia muscolare delle pareti dell'organo, formazione delle cosidette cellule della vescica. E ciò può anche spiegare la maggior frequenza del cistocele nell'uomo. Per la donna invece altre cause predisponenti si sono invocate: gravidanze multiple, tumori dell'utero a grande sviluppo (quasi sempre fibromi), che colla compressione che esercitano sulla vescica urinaria possono condurre ai medesimi effetti (dilatazione dell'urocisti e alterazione delle sue pareti) ai quali conducono nell'uomo le affezioni vescicali e gli sforzi ripetuti nella minzione che ne sono conseguenza. Sono ancora presi in considerazione, ma sempre

(1) LAMBRET. *Pathogénie des hernies de la vessie.* Lilla, Bull. Méd. 1909, 26 aprile.
(2) LUCAS-CHAMPIONNIÈRE. *Cures radicales des hernies.* Paris, 1892 e loc. cit.
(3) BOURBON. *De la cystocèle inguinale rencontrée au cours de la kèlotomie.* Thèse de Paris, 1892.
(4) ROCHE. *De la cystocèle inguino-scrotale.* Annales des mal. des organes génito ur., 1889, pag. 15.

come cause predisponenti, i diverticoli vescicali, l'asimmetria congenita della vescica, e le aderenze col sacco d'un'ernia preesistente (Alessandri). Queste aderenze spiegherebbero la frequenza del cistocele in ernie recidive.

È stata attribuita grande importanza nella patogenesi del cisto cele ad un lipoma prevescicale (Delorme (1), Monod, Lucas-Championnière) che agirebbe secondo Monod e Delagenière direttamente fissandosi agli orifizi — applicando così ai cistoceli la teoria della trazione di Cloquet e Roser per le ernie comuni —, secondo Jaboulay e Villard facilitando lo scollamento del peritoneo vescicale che non è solidamente attaccato che alla sommità del viscere. Ma gli autori posteriori e per primi Thiriar, Hedrich (2), Imbert (3), constatando in moltissimi casi la mancanza del grasso prevescicale, ne hanno ridotto l'importanza a semplice fattore predisponente nei casi in cui esso esiste.

Incerto, dato anche i pochissimi casi osservati, è il meccanismo di formazione del cistocele intraperitoneale. La maggior parte degli autori riporta la spiegazione data da Krönlein e Leroux : che in seguito ad aderenze fra vescica ed epiploon,, la vescica dilatata e mobile in estremo grado, sia tratta verso il sacco preformato e vi cada con un meccanismo di bascuglia. Le antiche e logiche obbiezioni di De Bovis (4) sulla mancanza in qualche caso delle aderenze e sulle difficoltà fisiche del meccanismo — sulle quali non sarebbe ora opportuno dilungarci — non sono però ancora state discusse e criticate con successo.

(1) Delorme. Société de Chirurgie, 1894, Paris.
(2) Hedrich. Gaz. méd. de Strasbourg, 1890, janvier.
(3) Imbert. *De la cystocèle inguinale.* Annales des mal. des org. génito-urinaires, 1896, 5-6.
(4) De Bovis. Gazette des hôpitaux, 1897, n 116, pag. 1129.

(*Continua*).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C L. Pozzi, resp.
(48)

Anno XVIII Roma, luglio 1911 Vol. XVIII-C. (fasc. 7)

IL POLICLINICO

SEZIONE CHIRURGICA

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA

DIRETTO DAL

Prof. FRANCESCO DURANTE

Direttore del Regio Istituto Chirurgico di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

FIRENZE, R. ARCISPEDALE DI S. MARIA NUOVA

Secondo turno chirurgico diretto dal prof. O. MARCHETTI

Il tessuto elastico nelle appendiciti

per il dott. L. GARGANI, assistente.

La letteratura medica registra ormai numerosissimi lavori sul modo di origine e sul modo di comportarsi delle fibre elastiche in vari organi e in loro varie condizioni morbose, ma tale argomento è però poco trattato per l'appendice vermiforme, sia normale, sia in condizioni sue patologiche. Legge per primo nel 1897 notò nell'appendice del cane, a differenza del resto dell'intestino tenue, una differente distribuzione del tessuto elastico. Secondo questo autore, il tessuto elastico nell'appendice del cane forma, come nell'intestino tenue, due reti: una sottosierosa ed una sottomucosa, ma, mentre la prima è quasi simile alla rete elastica sottosierosa dell'intestino, la seconda invece forma larghe maglie, nelle quali vengono compresi i follicoli linfatici che nell'appendice si trovano numerosi; Livini poi nel 1900 notava come nell'appendice dell'uomo, a differenza delle altre porzioni dell'intestino, si avesse, nel connettivo situato tra la tunica muscolare e la *muscularis mucosae*, una diminuzione di fibre elastiche e come fossero le fibre di piccolo calibro quelle che preponderavano, mentre la rete sottosierosa si manteneva pressochè identica al resto dell'intestino.

Io mi sono proposto di studiare il comportarsi del tessuto elastico nelle appendici colte da processo infiammatorio, di osservarne le variazioni quantitative e di rintracciarne possibilmente le cause. Come materiale di osservazione mi sono servito di appendici tolte a individui operati nell'ospedale di Santa Maria Nuova, e le mie ricerche si riferiscono a 15 casi di appendicite, di cui 5 erano croniche a tipo sclerosante, senza fatti ulcerativi o distruttivi; 6 appendiciti in cui si avevano fatti suppurativi e 4 gangrenose.

I metodi di colorazione che ho seguìto sono stati quelli di Taenzer, Unna, Livini e quello di Veigert; i tratti di appendici osservati sono stati da me presi sia in corrispondenza della inserzione sua al cieco, sia nella sua metà, sia all'estremità. Nelle varie sezioni praticate nelle appendici affette da processi infiammatorî cronici a tipo sclerosante, e, come si sa, senza fatti ulcerativi nè distruttivi, le lesioni principali notate sono specialmente a carico della tunica interna. L'epitelio della mucosa è in gran parte colpito da degenerazione; il connettivo sottomucoso è aumentato, ricco di elementi cellulari, e qua e là vi si trovano infiltrazioni parvicellulari; i follicoli linfatici aumentati di volume e circondati da una infiltrazione che talora è molto forte. Lo strato ghiandolare è pur esso alterato e le ghiandole sono talora compresse e spostate dall'infiltrazione; talora poi presentano delle alterazioni così gravi, che si arriva fino alla loro scomparsa. Le fibrocellule delle tuniche muscolari sono ridotte di volume e sostituite in gran parte da connettivo. Nella sottosierosa si nota un aumento dei fasci connettivali, come pure è aumentata di spessore la tunica propria della sierosa e nello strato più superficiale appare ricca di elementi cellulari fissi più o meno giovani. Nei vasi si nota una marcata endo- e perivascolite. Le fibre elastiche nello spessore della parete appendicolare in questo gruppo di appendiciti si trovano in sensibile aumento. Nell'aumento il tessuto elastico non occupa le sedi normali in maggiore estensione, ma si notano anche fibre elastiche più o meno numerose, più o meno visibili anche negli strati intermediari. Il connettivo sottomucoso è aumentato, ricco di elementi cellulari e qua e là vi si trovano infiltrazioni parvicellulari; negli strati più interni di esso si notano sottilissime e numerosissime fibrille elastiche che, venendo verso l'esterno, si vedono sempre più grosse, più intrecciate ed anastomizzate tra loro in varia guisa, come se proprio dagli strati più interni partisse l'impulso alla rigenerazione. Infatti con un ingrandimento più forte appaiono nel campo microscopico delle fibrille elastiche esilissime che sfuggivano all'osservazione, le quali sono più numerose dove sono in maggiore abbondanza le cellule fisse del connettivo. In taluni punti sono riuscito a scorgere il rapporto di continuità fra il contorno di qualche cellula connettivale ed una piccola fibrilla elastica evidentemente di neoformazione; perciò ho potuto constatare ancora una volta come le fibre elastiche derivino dalle cellule fisse del connettivo, secondo quanto ha dimostrato Taddei, e che originino non come granuli, ma bensì come piccole fibrille senza ondulazione nè ramificazione, e che quei granuli, che da molti furono osservati ed interpretati come l'origine di nuove fibre elastiche, altro non siano, come dirò dopo, che errori di interpretazione. Man mano poi che ci avviciniamo alla mucosa, le fibrille si vedono sempre più grosse, più intrecciate ed anastomizzate in vari modi fra di loro. La rete sottosierosa è aumentata pure essa, ma non tanto sensibilmente come l'interna; solo in corrispondenza dei punti, ove si erano formate aderenze o con la sierosa parietale o con la sierosa di altri visceri vicini, si notano nel connettivo di nuova produzione una certa quantità di fibre elastiche di neoformazione.

Nelle forme suppurative di appendiciti si notano oltre le alterazioni microscopiche di indole generale sopra accennate, lesioni necrotiche ed ulcerative di vario grado a carico sopratutto degli strati interni (mucosa e sottomucosa), ma talora diffuse anche agli strati esterni. Le modificizioni del tessuto elastico in queste forme

di appendiciti sono più notevoli che nelle precedenti. Anche in questo gruppo si ha aumento del tessuto elastico sia nella rete sottomucosa, sia nella rete sottosierosa. In quest'ultima, se ad essa il processo suppurativo non è giunto, si notano sottili fibre ed affinità specifica per i principî coloranti della sostanza elastica, disseminate specie nella porzione più esterna della rete sottosierosa. Tali elementi per la loro esilità, per la scarsa ondulazione e per la mancanza di ramificazioni facilmente si riconoscono per fibre elastiche nuove. Nella rete interna invece, specialmente nella parte di essa più vicina alla mucosa ove il processo suppurativo ha avuto il suo inizio, si trova una certa quantità di fibre in via di distruzione. Si notano cioè, fibre isolate a decorso molto tortuoso fortemente colorite in bruno dalle colorazioni specifiche o dei frammenti di fibre più o meno lunghi ad estremità nette. Queste fibre talora sono riunite tra loro tanto da sembrare veri gomitoli, talora si presentano come aree di forma irregolare, di dimensioni variabili, omogeneamente coloriti dai colori specifici per le fibre elastiche.

Nei casi di appendicite cangrenosa i fatti flogistici sono meno accentuati o vi predomina invece la necrosi estendentesi talora alle varie tonache delle pareti appendicolari. Anche le alterazioni del tessuto elastico sono di gran lunga più gravi che nelle forme precedenti. Nei preparati di tali appendiciti da me osservati non sono riuscito a riconoscere in mezzo ai tessuti già colpiti da necrosi, una traccia sia della rete elastica sottosierosa, sia di quella sottomucosa; la maggior parte della rete elastica era costituita da frammenti di fibre elastiche ora isolati, ora riuniti fra loro in varia maniera, ma senza neppure un accenno ad una formazione di rete. In questi preparati si ha l'impressione come se il tessuto elastico dopo aver resistito più degli altri tessuti all'invasione del processo necrotico, in ultimo venga anche esso attaccato e distrutto. A conferma di quanto ha dimostrato il Taddei, dirò ancora, che in tutti i preparati ho osservato delle formazioni granulari disposte in modo irregolare colorate dai colori specifici della sostanza elastica, alcune di queste granulazioni osservate a forte ingrandimento presentano come una sfumatura a guisa di coda che, muovendo lentamente la vite micrometrica, entra in fuoco mentre ne fuoriesce la granulazione; queste non sono altro, come ha dimostrato appunto il Taddei, che fibre elastiche colpite dal tagliente in senso perpendicolare ed obliquo alla loro direzione.

Da queste osservazioni appare come il tessuto elastico nell'appendice affetta da un processo infiammatorio si comporti differentemente a seconda del grado della infiammazione stessa, ed a seconda della maniera con la quale esso processo invade l'appendice stessa; infatti abbiamo un aumento considerevole di fibre elastiche nelle forme di appendiciti croniche a tipo sclerosante; un aumento ed una distruzione in quelle a tipo suppurativo, una distruzione senza nessun accenno a rigenerazione nelle appendiciti cangrenose. Questo diverso modo di comportarsi del tessuto elastico trova la sua spiegazione nella forma di appendicite di cui si tratta, infatti colà dove, per la lentezza del processo infiammatorio e per la mitezza dei fatti infiammatori i tessuti hanno modo di opporre una certa resistenza all'invasione del processo, colà si trova semplicemeute un aumento, ma dove i fatti distruttivi predominano sopra gli infiammatori, dove il processo invade rapidamente tutti i tessuti dell'organo prima che questi abbiano il tempo di reagire, quivi abbiamo una di-

struzione anche del tessuto elastico senza alcun accenno a rigenerazione. Però in questi ultimi casi, dallo stato in cui i residui delle fibre elastiche si trovano rispetto a quello degli altri tessuti, si può facilmente riconoscere come il tessuto elastico sia quello che abbia maggiormente resistito e come per ultimo abbia ceduto alla necrosi che già aveva invaso tutti gli altri tessuti. Quindi a me sembra poter concludere:

1° Che le fibre elastiche nelle appendiciti si comportano diversamente a seconda del processo da cui l'appendice viene colpita.

2° Che nei processi cronici sclerosanti, il tessuto elastico si trova notevolmente aumentato.

3° Che esiste parallelismo fra la neoformazione connettivale e l'elastica.

4° Che nelle forme cangrenose il tessuto elastico è quello che maggiormente resiste all'invasione del processo distruttivo.

Riassunto.

Il tessuto elastico nell'appendice è distribuito salvo lievi differenze come nel resto dell'intestino e cioè in una rete sottosierosa ed in una sottomucosa. Questo tessuto si comporta differentemente a seconda delle varie forme di appendicite. Nelle appendiciti croniche a tipo sclerosante senza fatti ulcerativi o distruttivi si nota un aumento del tessuto elastico, il quale invade anche gli strati intermedî alle due reti ed il connettivo sottomucoso che in tali casi si trova aumentato.

L'aumento delle fibre elastiche si nota specie nella rete sottomucosa e più che altro nel suo strato più interno ove si riscontrano numerosissime fibrille elastiche di nuova formazione, mentre man mano che ci si avvicina alla mucosa le fibrille si vedono sempre più grosse, più intrecciate ed anastomizzate in varia guisa fra loro. La rete sottosierosa è pure essa aumentata ma non come l'interno.

Nelle forme suppurative il tessuto elastico è pure aumentato sia nella rete sottomucosa, sia nella rete sottosierosa; però nella rete interna, specie nella porzione di essa più vicina alla mucosa ove il processo suppurativo ha avuto il suo inizio, si nota una certa quantità di fibre in via di distruzione.

Nei casi di appendicite gangrenosa dove invece dei fatti flogistici predominano i fatti distruttivi il tessuto elastico è maggiormente alterato. In tali forme di appendiciti le reti elastiche sono scomparse e solo si notano in mezzo al tessuto colpito da necrosi dei frammenti di fibre elastiche ora isolati ora riuniti in varia maniera. In tali preparati si ha l'impressione come se il tessuto elastico dopo aver resistito più degli altri all'invasione del processo necrotico in ultimo venga anche esso attaccato e distrutto. Quindi vediamo come il tessuto elastico nelle appendiciti si comporti diversamente a seconda del processo da cui l'appendice viene colpita; che nei processi cronici slcerosanti il tessuto elastico si trova notevolmente aumentato; che nelle forme gangrenose il tessuto elastico è quello che maggiormente resiste all'invasione del processo distruttivo, ed infine che esiste parallelismo fra la neoformazione connettivale e l'elastica.

BIBLIOGRAFIA.

LEGGE I. *Sulla distribuzione topografica della fibre elastiche nell'apparecchio digerente.* Cagliari, 1897.

LIVINI. *Le tissu élastique dans les organes du corps humain.* Turin, 1900.

LIVINI. *Di una modificazione al metodo di Unna-Taenzer per la colorazione delle fibre elastiche.* Monit. Zoolog. It., febbraio 1894.

TADDEI. *Le fibre elastiche nei tessuti di cicatrici.* Ferrara, 1903.

BINDI e ORLANDINI. *Tessuto elastico nelle vene varicose.* Clinica Chir., 1903, p. 792.
BINDI I. *Sul comportamento delle fibre elastiche nei processi flogistici cronici e acuti.* Il Morgagni, 1905, n. 7.
PELLEGRINI. *Contributo allo studio delle peritiflite e appendicite.* Clinica Moderna, 1907.
NAZZARI. *Contributo istopatologico delle appendiciti.* Il Policlinico, Sezione medica, 1906.
FICHERA. *Della meccanomorfosi in patologia: L'influenza dei fattori funzionali sui processi di riparazione.* Arch. ed Atti della Soc. Ital. di Chirurgia, 1902.
GROHÈ. *Die Bedeutung der elastischen Fasern bei pathologischen speziellen regenerativen Processen.* Münch. medic. Wochens., 1891.
MELNIKOW-RASWEDENKOW. *Histologische Untersuchungen über das elastische Gewebe in normalen und patologischveränderten Organen.* Ziegler's Beiträge, Bd. 26, 1899.
KATSURADA. *Zur Kenntniss der regressiven Veränderungen der elastischen Fasern in der Haut.* Ziegler's Beiträge, Bd. 31, 1902.

II.

OSPEDALE CIVILE DI URBINO

Un caso di cistocele inguinale puro strozzato

per il dott. ANTONIO VENTURI, chirurgo primario.

(*Continuazione e fine, vedi fasc. 6*).

Il cistocele extraperitoneale è sempre primitivo: il paraperitoneale primitivo o secondario a seconda che la parte erniata per prima è la vescica o il sacco sieroso; e quest' ultima varietà è naturalmente assai più frequente. Il cistocele intraperitoneale è sempre secondario.

La sintomatologia dell'ernia della vescica è oltremodo varia, presentando differenze notevolissime da caso a caso; basti il dire che molti cistoceli decorrono in modo assolutamente latente, rivelandosi solo all'atto operatorio o all'autopsia, mentre in altri si possono riscontrare tali segni da renderne evidente e sicura la diagnosi. L'inizio del cistocele è uguale a quello di un'ernia comune, quasi sempre a sviluppo lento, raramente manifestandosi in modo repentino in seguito a sforzo od a lavoro muscolare prolungato.

Hanno valore patognomonico o quasi i sintomi seguenti:

α) Il variare del volume dall'ernia secondo lo stato di pienezza della vescica prima e dopo la minzione.

β) La distensione dell'ernia in seguito ad iniezioni endovescicali di liquido.

Questi due sintomi sono però assai rari; e la loro mancanza, che non ci esclude affatto il cistocele, è certamente dovuta ad ostacolo fra le due parti della vescica (calcoli, muco, ecc.), alla ristrettezza del canale di comunicazione, alla debolezza della vescica alterata nelle sue pareti e quindi impotente a riempire il diverticolo o meglio la porzione erniata, al piccolo volume del cistocele, e più di tutto alla compressione della porta d'ernia [Espanet (1)],

(1) ESPANET. *Contribution à l'étude des hernies de la vessie.* Thèse de Montpellier, 1909.

Monod e Delagenière constatarono che, sbrigliato l'anello, la vescica erniata si dilatava in seguito ad iniezione di liquido endovescicale.

γ) La minzione in due tempi. Dopo che il paziente ha urinato, riducendo l'ernia si ha di nuovo un'emissione d'urina. Ma anche questo segno è di estrema rarità.

δ) Introducendo un catetere metallico in vescica si riesce talvolta a portarne il becco sulla porzione erniata: ottimo e sicuro segno patognomonico ma eccezionale, e per di più occorre che il chirurgo abbia già supposto l'esistenza del cistocele e ne tenti così la conferma.

ε) La minzione è facilitata o dovuta a compressione esercitata dal paziente sul tumore erniario (casi di Brodier, in Bourbon, di Krönlein, di Justo (1), di Bonomo, ecc.). Anche questo segno è stato riscontrato pochissime volte.

Vi sono inoltre altri sintomi che hanno valore di probabilità, ma anch'essi assai incostanti:

La deviazione dal lato dell'ernia di un catetere metallico introdotto in vescica [Verdier (2), Roth (3)].

La minzione facilitata da certe posizioni del corpo.

Il percepire alla palpazione il cordone raggruppato e distinto all'esterno (per i cistoceli inguinali extraperitoneali).

Una dolorabilità perineale — specie nei cistoceli voluminosi — per tensione (Guelliot) o per retrazione (Leroux).

Il mancato impulso ai colpi di tosse.

Una riducibilità non completa. Molti autori insistono su questo carattere che però, per quanto comune, è tutt'altro che costante, e che spesso può esistere solo in secondo tempo. Avviene nel cistocele paraperitoneale per riduzione dell'enterocele mentre resta fissata la vescica: nell'extraperitoneale per lo svuotamento dell'urina dalla sacca fissata (falsa riduzione. Imbert).

La sede e la grandezza dell'ernia possono solo dare criteri di poca importanza nei cistoceli inguinali extraperitoneali; la palpazione può solo esser utile per cistoceli voluminosi e fluttuanti. La trasparenza ammessa da Petit (4) è stata battuta in breccia da Cowper (in Roche) che ne ha dimostrato la impossibilità. Il dolore è incostante e non ha nulla di caratteristico; Rabineau (5) ammette nei cistoceli una dolorabilità provocata dal bendaggio: e questo può essere in rapporto colla loro frequente irriducibilità. Le modificazioni dell'urina, talvolta sanguinolenti, la frequenza e il dolore nella minzione stanno più in rapporto colle lesioni che coll'ernia della vescica. Voituriez (6) e Cha-

(1) Justo. *Sobre la curación radical de la hernia de la vejiga.* Revista de la Soc. méd. Argentina, Buenos Aires, 22 aprile 1892.

(2) Verdier. *Recherches sur la hernie de la vessie.* Mémoire à l'Académie royale de Chirurgie, 1753, I.

(3) Roth. Deut. med. Woch., 1892, n. 23.

(4) Petit. Académie des Sciences, 1717.

(5) Rabineau. Thèse de Paris, 1886.

(6) Voituriez. *La hernie de la vessie.* Annales des mal. des org. génito-urinaires, 1902, p. 702.

vannaz (1) insistono sull'aspetto bilobato del tumore nei cistoceli paraperitoneali. Pochi indizi può fornirci l'esplorazione rettale; nelle grandi ernie della vescica si potrà palpare la prostata deviata o in alto o dalla parte dell'ernia.

Per ultimo dobbiamo notare che la cistoscopia adoperata per primo da Imbert non ha dato risultati favorevoli, anche in un caso in cui il cistocele fu riscontrato all'atto operatorio.

Questi risultati negativi sono forse dovuti a questo: che la parte erniata « très basse et très voisine du col échappe comme normalement ce dernier au champ de l'instrument ». (Espanet).

Si arguisce da tutto ciò come la diagnosi del cistocele sia spesso impossibile per l'assenza d'ogni disturbo della minzione e di ogni segno fisico e funzionale non solo patognomonico della lesione, ma anche di probabilità; come qualche volta sia lecito supporla, e raramente se ne possa avere la certezza. Per questo si sono studiati gli autori di dare caratteri per poter riconoscere all'atto operatorio la presenza della vescica erniata, tanto nelle forme extraperitoneali che in quelle paraperitoneali. Per alcuni il grasso o il lipoma prevescicale e piccole cisti sierose possono mettere sull'avviso il chirurgo; ma il grasso assai spesso manca e le piccole cisti sierose sono rarissime (caso di Hermés, caso di Gruget) (2). La presenza all'interno e all'indentro del sacco di un ispessimento, di una ripiegatura, di una bozza più resistente è un ottimo criterio, come pure la situazione del sacco rispetto ai vasi epigastrici che nei cistoceli extraperitoneali sono all'esterno, e nei paraperitoneali talvolta a cavalcioni dell'ernia quasi a dividere l'enterocele dalla vescica erniata. Un altro reperto può aver valore pei cistoceli puri inguinali ed è la situazione del tumore erniario fuori dalla guaina del cordone, che si trova distinto e raggruppato all'esterno.

Quando l'operatore è messo in sospetto o dall'anamnesi o dal reperto operatorio ha l'obbligo di ripetere o di fare tutte le prove già accennate necessarie a condurlo ad una diagnosi esatta; potrà pure come Krönlein seguire la sacca fin dietro il pube, potrà, se del caso, secondo il consiglio di Léjars, praticare una vera ernio-laparotomia. Se la vescica erniata si presentasse normale o quasi, la diagnosi potrebbe essere agevolmente fatta; ma la vescica si presenta quasi sempre con pareti così alterate da rendere spesso impossibile dall'esame di queste, la diagnosi di ernia vescicale anche all'atto operatorio, specie nei cistoceli puri, nei quali manca il sacco sieroso. La parete vescicale, che però può talvolta assumere spessore notevolissimo (Pilz (3) 2 cm. Imbert 3 cm.) è il più delle volte così friabile da esser lacerata anche

(1) CHAVANNAZ. *Un cas de cystocèle inguinal observé au cours d'une kélotomie.* Journal de Méd. de Bordeaux, 1903. 20 sept.

(2) GRUGET. *Des accidents et des complications des cystocèles herniaires (ing. et crur.). en particulier des accidents d'étranglement dans les cystocèles pures.* Thèse de Paris, 1908.

(3) PILZ. *Einklemmung eines Blasendivertikelbruches.* Wien. klin. Woch., 1891, 19.

in manovre diligenti e ben fatte, così sottile da essere scambiata pel sacco sieroso e da render vano il consiglio di alcuni autori di inciderla, nel dubbio, strato per strato, per constatarne la muscolare patognomonica.

Riferirò ancora che qualche volta non si è diagnosticata l'ernia della vescica che dal decorso clinico postoperatorio, pur avendola lacerata nelle manovre d'isolamento ed anche, ma più raramente, incisa ed asportata come sacco.

Il cistocele è passibile di accidenti e di complicazioni. Gruget li divide in irriducibilità, calcolosi, disturbi urinari, strozzamento. L'irriducibilità, è tanto frequente nelle ernie della vescica da costituirne quasi un sintomo ed a questo proposito ne abbiamo già accennato.

La calcolosi, che è stata notata nella prima osservazione di cistocele (Dominicus Sala, 1520), ne è un accidente raro; Verdier ne riporta sei casi, Imbert in un caso personale ne determina la natura fosfatica, Brunner ne raccoglie dodici osservazioni. La patogenesi ne è chiara per le lesioni vescicali concomitanti al cistocele; generalmente i calcoli si formano nella vescica, passando in secondo tempo nella porzione erniata; qualche volta si possono formare direttamente in questa.

Dei disturbi urinari la ritenzione è quasi sempre causata non dal cistocele (da questo solo nei rarissimi casi nei quali il paziente facilita l'emissione di urina, comprimendo il tumore erniario), ma dalle lesioni vescicali; così pure dicasi della cistite. Più gravi disturbi possono sopravvenire quando, in cistoceli voluminosi, gli ureteri sono tratti nella porzione erniata; essi possono allora essere compressi o piegati ad angolo e determinare lesioni di idronefrosi o fenomeni infettivi ascendenti. Ma si deve notare che esiste un solo caso, quello di Leroux, in cui la compressione dei due ureteri erniati ha dato con certezza un'idronefrosi bilaterale; e che i casi generalmente citati ad esempio di fenomeni infettivi ascendenti (caso di Imbert: uretere destro erniato e non compresso, pionefrosi bilaterale; caso di Vivenza (1): ureteri erniati compressi?? fenomeni d'infezione ureterale) non dànno la prova che lo spostamento ureterale sia la causa delle complicazioni sopravvenute, complicazioni che, anche senza di ciò, sono state osservate in più casi, come conseguenza delle lesioni concomitanti.

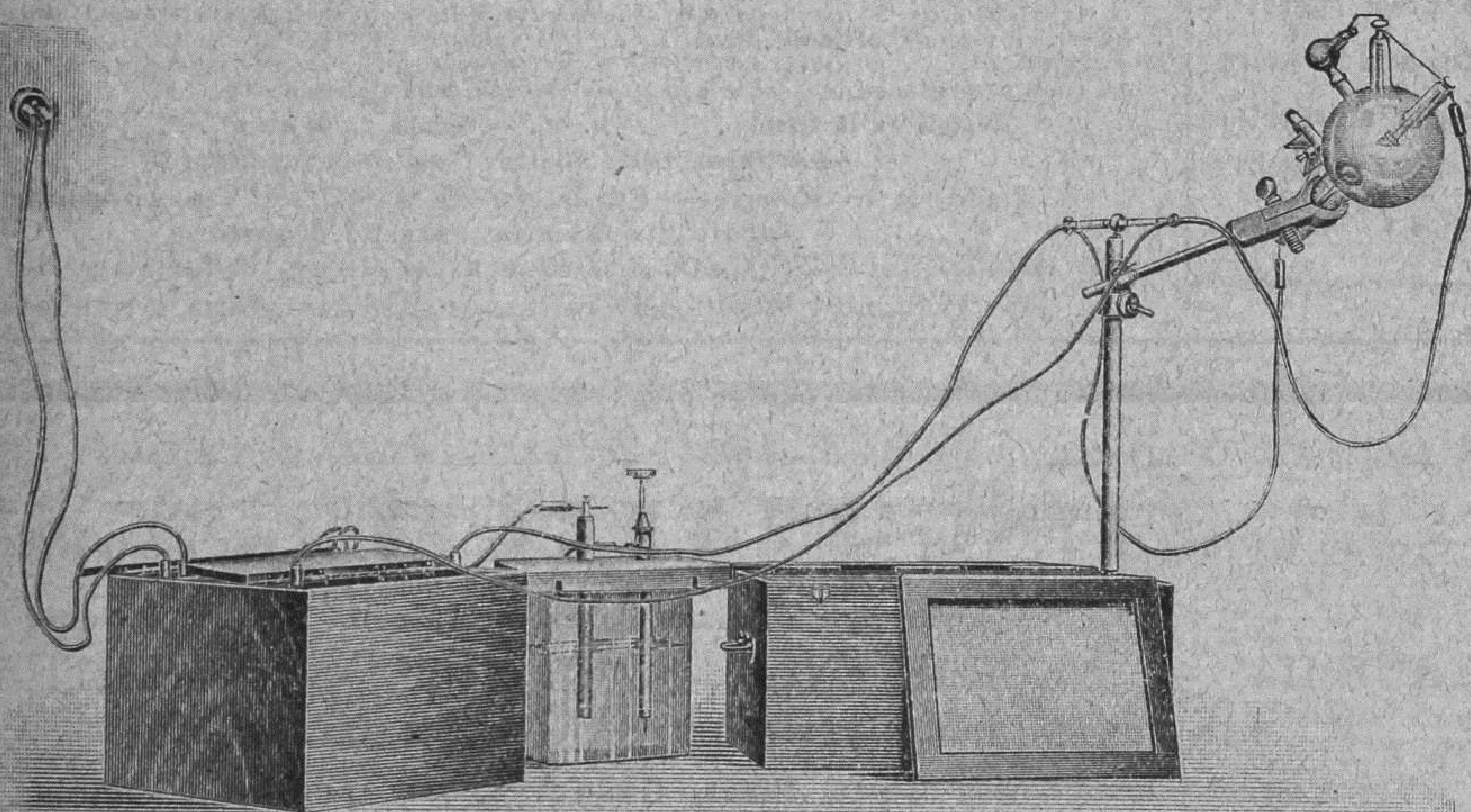
Della complicazione più importante, lo strozzamento, parlerò più innanzi.

Come le altre ernie, il cistocele deve essere curato chirurgicamente — tanto più che il trattamento palliativo riesce spesso inefficace e doloroso — colle sole controindicazioni d'età e di stato generale comuni a tutte le ernie. Le stesse complicazioni urinarie non rappresentano una controindicazione operatoria, eccetto, ben inteso, i casi di lesioni renali gravi, di gravi disturbi in prostatici e anteriori al cistocele, i casi insomma nei quali il cistocele non è che un epifenomeno (Espanet) nel quadro morboso generale. Ormai tutti gli

(1) VIVENZA. *Ernia inguinale della vescica.* Suppl. al Policlinico, 1899, 45.







autori sono d'accordo che nella cura chirurgica del cistocele questo debba essere di regola semplicemente ridotto; la resezione sistematica consigliata da Monod e Delagenière (1), Guelliot, Bourbon, Delorme, Privat (2), Rabineau, Thompson (3), Garampazzi (4), Lucas-Championnière, ecc., deve essere abbandonata; e solo si deve ora essere autorizzati a resecare in presenza di un vero diverticolo della vescica a peduncolo assai ristretto, o in presenza di lesioni patologiche gravi della parete vescicale. Nella riduzione del cistocele si sono incontrate talvolta delle difficoltà: nel caso di Bonomo si dovette decollare il peritoneo pelvico « per scavare una specie di nicchia alla vescica »; nel caso di Fummi (citato in Alessandri) si dovette ricorrere al taglio ipogastrico. Quando si è resecata la vescica, o quando si è lesa nelle manovre, o incisa come sacco, il chirurgo deve immediatamente procedere alla sutura. Si sono proposte suture extramucose a due piani e suture a tre piani. La sutura a tre piani, raccomandata da Léjars, è comunemente adottata (da alcuni con poche modificazioni di dettaglio) e con ottimi risultati. È consigliabile un drenaggio dall'esterno fino alla linea di sutura per la complicazione possibile di una fistola urinosa; nel caso il curettage, la cauterizzazione, la escissione ne hanno quasi sempre ragione. È ancora dibattuta la questione della sonda a dimora nei primi giorni dopo una sutura della vescica. Quando le pareti dell'urocisti sono gangrenate, si può, dopo averle escisse, procedere alla sutura, ma occorre ricordarsi del consiglio di Léjars, di suturare in buon tessuto; se si ha dubbio sull'estendersi della lesione, se lo sfacelo delle pareti non permette con sicurezza di suturare in parti sane, Martz (5) consiglia come condotta più prudente, d'attendere, fissando la vescica alla parete e drenando ampiamente fino ad essa dall'esterno.

***

E..... G....., di anni 55, di Fano, possidente. Nulla di notevole nella anamnesi; il padre è morto di polmonite acuta a 54 anni, la madre a 74 anni per marasma senile; i nonni tanto paterni che materni sono morti in tardissima età. Due sorelle godono perfetta salute; moglie e tre figli vivi e sani. Il paziente non ha avuto alcuna malattia nell'infanzia e nella giovinezza; a 30 anni ha sofferto per due mesi di blenorragia; a 40 ebbe una paralisi reumatica del facciale di sinistra, della quale guarì in poco tempo completamente; a 45 un'altra blenorragia di corta durata. Circa 10 anni or sono, cominciò ad avvertire, senza poterne spiegare la causa, una piccola bozza all'inguine sinistro, bozza che poteva del tutto scomparire, specie nella posizione orizzontale. Persuaso d'aver un'ernia, comprò e si adattò da sè un

(1) Monod et Delagenière, loc. cit. Ma Delagenière in Arch. Prov. Chir. 1894, abbandona già l'idea della resezione sistematica.

(2) Privat. Thèse de Paris, 1896.

(3) Thompson. *A case of hernia of the bladder*. Lancet, 1898, 22 gennaio.

(4) Garampazzi. *Voluminosa ernia vescicale destra diretta ingorgata: sezione*. Riforma Medica, 1898, n. 2.

(5) Martz. *Contribution à l'étude des cystocèles pures étranglées*. Thèse de Bordeaux, 1909.

cinto, senza consultare alcun medico, e di cinto ha fatto sempre uso fino ad oggi. Circa sei anni fa, senza alcuna causa apparente, l'ernia divenne improvvisamente dura e dolente: ma bastarono poche manovre sul tumore, praticate dal malato per ricondurre tutto allo stato normale. Da circa cinque anni ha notato che l'ernia, la quale si era andata lentamente ingrossando, non era più riducibile *in toto*; egli però portava sempre il cinto. Da circa un anno il paziente ha qualche difficoltà all'inizio della minzione; nessun dolore, nè altri disturbi urinari; forse in questi ultimi mesi la minzione è più frequente. Qualche volta il cinto — e specie recentemente — gli causava un po' di dolore; senza molto vantaggio egli allora lo cambiava od anche lo sospendeva per qualche giorno. Il giorno 17 novembre 1909, senza alcun fatto prodromico, alle ore 20, dopo cena e mentre era ancora a tavola, avvertì un forte dolore sull'ernia, seguìto subito dopo pochi secondi da vomito; recatosi a mala pena sul letto, e tolto il bendaggio, constatò che l'ernia era dura e tesa; ebbe ancora vomito di sostanze ingerite, poi acquoso e biliare; non singhiozzo; il dolore accrebbe ancora d'intensità, ma fu sempre limitato al tumore erniario. Il paziente al mattino aveva regolarmente vuotato l'alvo. Io visitai il malato circa due ore dopo l'inizio dei fatti, e lo consigliai ad entrare d'urgenza in ospedale, dove giunse in lettiga poco prima di mezzanotte.

In ospedale il paziente ebbe ancora una sol volta vomito biliare, appena giunto: si notò una emissione di gas pel retto. Lo stato generale era buono, l'aspetto normale, la lingua leggermente impaniata, la temperatura di 36°.9, il polso di 94, ritmico e pieno. Il ventre non era meteorico; il dolore si manteneva fortissimo, lancinante, ma limitato all'ernia. All'inguine sinistro si nota, a livello dell'anello inguinale esterno, un tumore della grandezza di un uovo di gallina (e forse più); un po' più rotondeggiante, posto sulla piega interna dell'inguine stesso, quasi addossato alla base del pene. Alla palpazione, dolorosissima, il tumore si presenta molto teso, duro, liscio, immobile: alla percussione ottuso. Si avverte nettamente alla palpazione il cordone raggruppato all'esterno e in basso. È da notarsi che solo dopo questo reperto, interrogato più diligentemente il malato, si poterono accertare i leggeri disturbi della minzione, che erano prima passati inosservati. Ma nulla però mi potè accreditare l'ipotesi lontana d'ernia della vescica, nè l'introduzione di un catetere metallico, nè la compressione sul tumore.

Senza aver praticato taxis, s'intervenne all'una dopo mezzanotte. Narcosi eterea, previa iniezione di morfo-scopolamina. Prima di incidere fu fatto siringare nuovamente il paziente (1). Incisa la pelle ed il tessuto sottocutaneo, si presenta subito il tessuto erniario di colorito rossastro scuro, con vasi venosi superficiali numerosi e grossi. Non esistono lipomi o grasso diffuso: il cordone distinto e unito si trova all'esterno e in basso. Incisa l'aponeurosi fino all'anello inguinale esterno, il tumore si mantiene duro, teso, immobile: si cerca di sbrigliare e di isolarlo (le manovre sono un po' laboriose all'interno) e si nota come il peduncolo scenda verso la fossetta inguinale interna. I vasi epigastrici sono all'esterno del tumore. Allargato l'anello interno, subitamente il tumore si libera del suo contenuto: fatto siringare il malato — a distanza quindi di pochi minuti dalla precedente siringatura si estraggono circa 90 cmc. d'urina (2). Io potei constatare, esaminando fra le dita le due pareti combaciate, che queste presentavano una notevole resistenza, una larghezza di circa 4 mm.; e che nulla esisteva fra di esse. Nel punto ove la

(1) *Esame dell'urina 1°* — cmc. 70, giallo-citrino, opalina, acida. P. S. 1018 senza albume e zucchero, nulla di notevole nel sedimento.

(2) *Esame dell'urina 2°* — cmc. 90, giallo-citrino, opalina, acida. P. S. 1022, tracce minime d'albume. Nel sedimento qualche leucocito, cellule vescicali, urati.

parete dell'ernia era compressa dall'anello addominale, esisteva un netto segno circolare di circa 3 mm. di altezza, come d'aggrettatura, senza però lesioni notevoli dell'organo. Il peduncolo liberato era tutt'altro che ristretto: la sua larghezza era per lo meno uguale a quella del sacco. Io potei seguire l'ernia agevolmente sin dietro al pube e avvertire il catetere, avendo così un'ulteriore conferma che l'organo erniato era la vescica. Un particolare importante e constatato con certezza, a me sembra esser questo: che il rivestimento sieroso vescicale giungeva in alto e all'interno a circa 3 cm. al disotto del solco.

Cura radicale Bassini. Decorso postoperatorio normale. Temperatura massima 37.6 in prima giornata; in terza il malato è completamente apiretico. Defecazione in seconda giornata dietro purgante salino; urina delle 24 ore 1200-1500, normale. Guarigione per prima. Il giorno 29 novembre il paziente esce guarito dall'ospedale.

La prostata — esaminata dopo l'atto operatorio — è leggermente ipertrofica; esistono due restringimenti uretrali non molto forti, uno a poca distanza dal meato, l'altro bulbare. I leggeri disturbi della minzione sembrano persistere ancora (aprile 1910).

***

Lo strozzamento del cistocele è accennato per la prima volta per ernia inguinale da Petit, che già ha il merito di avere per primo sostenuto l'origine acquisita delle ernie della vescica contro l'opinione di Méry (1). Dopo il classico lavoro di Verdier (1753) che è il primo studio d'insieme sul cistocele e che raccoglie i casi fino allora conosciuti, gli autori si occuparono per lungo tempo in special modo dell'eziologia e della patogenesi, senza curarsi delle complicazioni in genere ed in ispecie dello strozzamento. Di un caso di cistocele crurale strozzato riferibile al 1889 parla Legrand (2) nella sua tesi prendendone l'indicazione da Curtis (3). Nel 1890 Aue (4) cerca di raccoglierne i sintomi; nel 1893 Schoonen (5) pubblica e commenta un caso crurale. Imbert (1896) nella sua ottima monografia riassume la sintomatologia del cistocele puro inguinale strozzato e ne studia la patogenesi, Hermès (1897) raccoglie i casi conosciuti e ne aggiunge tre personali. Si accenna appena allo strozzamento nelle tesi di Privat, Bard (6), Fargues (7). Morin (8) solo lo studia dividendolo in *engouement* e strozzamento vero. Martin nel 1900 pubblica un lavoro sulla sintomatologia dei cistoceli strozzati, dividendoli in quattro gruppi, a seconda che lo strozzamento si nota nei cistoceli puri — e ne riunisce 9 casi — nei cistoceli con sacco vuoto — 5 casi — nei cistoceli incompleti e negli entero-cistoceli. Di poi altri casi sono pubblicati [Fargin-Fayolle (9),

(1) Méry. Mémoire à l'Académie royale des Sciences, 1713.
(2) Legrand. *De la cystocèle crurale.* Thèse de Paris, 1896.
(3) Curtis. *Bladder Wounds in operations for hernia.* Annals of Surgery. June 1895.
(4) Aue. Centralblatt für Chir., 1891, n. 12, p. 248, dal russo Chirurgitschesk Wertnick, ottobre-novembre 1890.
(5) Schoonen. *Cystocèle crurale.* Révue de Chirurgie, 1893, pag. 331.
(6) Bard. Thèse de Lyon, 1896.
(7) Fargues. Thèse de Nancy, 1897.
(8) Morin. *Étude de la cystocèle.* Thèse de Paris, 1897.
(9) Fargin-Fayolle. Thèse de Paris, 1903.

Teilhefer (1), Abadie (2), Mastrosimone, Charrier (3)]. Gruget studia accuratamente lo strozzamento e ne riporta 16 casi, dei quali uno personale; da ultimo Martz ne aggiunge uno inedito (caso di Charbonnel).

Prima di studiare lo strozzamento nel cistocele puro, la cui esistenza è ormai fuori dubbio, io credo dover fare alcune osservazioni. Innanzi tutto deve essere fatta una distinzione ben netta fra i fenomeni di strozzamento in un cistocele puro e quelli di un entero-cistocele. In questi la sindrome intestinale ben conosciuta prevale, ed è inutile insistervi. Mi basta l'accennare che la coesistenza di un'ernia della vescica aumenta forse la frequenza della complicazione. In questi casi la vescica è generalmente poco alterata dallo strozzamento e non presenta lesioni apprezzabili: le eccezioni sono rare (nel caso di Güterbock (4) la vescica aveva pareti sottilissime, friabili, gangrenate). La presenza dell'urocisti poi sembra esercitare una parte protettiva sull'intestino a cui fa quasi da cuscinetto (Imbert) mentre la compressione si attenua esercitandosi su una superficie più larga. Perciò le lesioni dell'intestino sono meno notevoli che negli enteroceli semplici e si compiono in un un tempo più lungo: spesso quindi l'evoluzione dei sintomi clinici è meno rapida. Rare volte si sono notati disturbi urinari.

Anche in molti lavori recentissimi sull'argomento gli autori francesi dividono i fenomeni di strozzamento nei cistoceli puri come Morin: in *engouement* e strozzamento vero. Ma le osservazioni riportate in proposito non fanno ritenere giusta una simile divisione, la quale anche da alcuni autori che l'adottano è ritenuta artificiosa. L'*engouement*, non bene caratterizzato e definito, non rappresenterebbe altro che fenomeni di strozzamento — quasi sempre di lieve intensità — a rapida regressione: la diagnosi dunque ne sarebbe sempre postuma poichè la regressione solo lo caratterizza, più che la differenza d'intensità dei sintomi. E come l'ernia della vescica possa andar soggetta abbastanza frequentemente, rispetto s'intende ai casi di vero strozzamento, a questi fenomeni transitorî, è spiegato dalla natura stessa del cistocele. Le sua frequente irriducibilità può assumere il valore di concausa non disprezzabile. E per di più i fenomeni di strozzamento devono in ogni cistocele puro essere dati dalla parete addominale, cioè dalla porta d'ernia, o da obliterazioni dell'orificio di comunicazione per cause infiammatorie, per muco, per calcoli. Questo secondo modo di strozzamento si comprende di leggieri come sia più facilmente passibile di regressione, ed è perciò che è stato dato dagli autori per causa probabile dell'*engouement*: ma anche lo strozzamento prodotto dalla porta d'ernia può in certi casi essere di corta durata

---

(1) TEILHEFER. *Étranglement d'une cystocèle crurale.* 14me Cong. de Chir., Paris, 1901. Séance du 23 oct.
(2) ABADIE. Società anatomica, Parigi, 7 luglio 1905
(3) CHARRIER. Journal de Médecine de Bordeaux (28 mars 1909).
(4) GÜTERBOCK. *Zur Kenntnis der Blasenhernien.* Deut. Zeit. für Chirurgie, 1891, p. 296.

e produrre fenomeni transitorî, tanto più che il viscere erniato è nel cistocele assai più resistente che nell'enterocele ed ha quasi sempre più larga base. Esaminando alcune osservazioni di *engouement* riportate da Gruget ci persuaderemo facilmente che non si tratta di una forma morbosa distinta ma di veri fenomeni di strozzamento subito regressi. Nel caso di Aue: inizio rapido, dolori locali acuti, vomito, indurimento dell'ernia; nel caso di Jaboulay. dolori locali, inizio brusco, coliche violenti, vomito, ecc. Ed una conferma di quanto si è detto si ha nel fatto che alcune volte i fenomeni d'*engouement* conducono allo strozzamento: cioè, dopo qualche crisi passeggera, una non regredisce ed il paziente deve ricorrere all'opera del chirurgo. Noi parleremo dunque solo di strozzamento, avvertendo che questo frequentemente per le cause già dette può regredire.

Un'altra questione si presenta: lo strozzamento del cistocele extraperitoneale è paragonabile a quello di cistoceli paraperitoneali nei quali l'operatore ha trovato il sacco vuoto? Questo reperto notato parecchie volte è dovuto all'atto operatorio? Esisteva cioè nel sacco prima dell'intervento un'ansa o strozzata in totalità o semplicemente pinzettata, o una porzione d'epiploon ridotta dall'operatore inavvertitamente, o ridottasi nelle manovre di sbrigliamento? In alcuni casi si trovava in modo sicuro nel sacco un'ansa intestinale o una porzione d'omento: ed a questi allora sono certamente imputabili i fenomeni di strozzamento. Può esserne prova la diminuzione di volume del sacco notata da alcuni autori nelle manovre di taxis o di sbrigliamento; lo prova all'evidenza il caso Brunner, in cui l'ernia, che presentava fenomeni di strozzamento acuto, dopo alcune ore diminuì della metà, mentre sparivano i disturbi, e all'atto operatorio si trovò un sacco vuoto e la vescica. Martin opina che tutti questi casi debbono essere interpretati colla presenza antecedente di intestino od omento nel sacco. Ma non si può negare però che osservatori diligenti e operatori valentissimi abbiano trovato in cistoceli paraperitoneali strozzati il sacco vuoto senza notare diminuzione di volume dell'ernia e colla persistenza dei fenomeni di strozzamento al momento dell'atto operatorio; ed avendosi la certezza che lo strozzamento può avvenire anche in cistoceli senza sacco sieroso, nulla ci può autorizzare a negare l'esistenza degli stessi fenomeni in cistoceli paraperitoneali colla vescica ed il sacco vuoto stretti dalla porta d'ernia quantunque però si debba in questi casi giudicare con somma prudenza.

Premesse queste considerazioni, studiamo ora lo strozzamento nei cistoceli puri. Io ne ho raccolti nella letteratura 23 casi, due dei quali però (caso di Berger in Martin, e caso di Brunner) sebbene si trovino quasi sempre citati, non devono esser presi in considerazione perchè in modo evidente il sacco conteneva intestino od omento, per quanto trovato vuoto all'atto operatorio. Questo fu eseguito in tutti d'urgenza. Non credo utile riportare i casi nei quali si sono osservati fenomeni di strozzamento transitorio

senza intervento chirurgico immediato: è da notare però che in alcuni di questi (ad es. caso Jaboulay e Villard) nell'atto operatorio eseguito più tardi si è riscontrato un cistocele extraperitoneale.

Dei 21 rimasti, 13 sono inguinali, 8 crurali. Dei 13 inguinali, 6 sono extraperitoneali — casi di Thormann (1), di Scott (2), di Hermès, di Martin, di Gruget, caso personale — 7 sono paraperitoneali a sacco vuoto — casi di Montignacco (3), di Roth, di Reverdin (4), di Monod e Delagenière, di Pilz, di Charrier, di Mastrosimone.

Si osservi però che nel caso di Pitz non esiste vero strozzamento e che le lesioni della vescica trovano la loro spiegazione nello stato di tutto l'apparecchio urinario: che il caso di Reverdin è forse paragonabile a quello di Brunner; e che altri ancora (Montignacco, Mastrosimone) non sono ben chiari.

I casi crurali sono i seguenti: di Aue, di Schoonen, di Hermès, di Heydenreich (in Fargues), di Menet (in Fargin-Fayolle), di Abadie, di Teilhefer, di Charbonnel (in Martz).

Dall'esame di questi casi risulta che lo strozzamento, come l'ernia della vescica, è naturalmente più frequente negli adulti e più ancora nei vecchi: i casi conosciuti vanno dai 34 ai 75 anni. È più frequente nell'uomo che nella donna, specie per la varietà inguinale. Guépin (5) ne ammetteva una frequenza maggiore per le ernie crurali: questo non risulta in modo assoluto computando i casi inguinali a sacco vuoto (8 a 13); ma eliminando questi, alcuni dei quali, come abbiamo visto, sono più che incerti, ritorna giusta, contro pareri recenti, la vecchia opinione. La quale poi è indiscutibile in modo relativo, avendosi il rapporto di 1 a 4 e forse più fra le ernie della vescica crurali e quelle inguinali.

Lo sforzo ne rappresenta, come per le ernie comuni, un momento causale diretto importante: nel caso di Aue lo strozzamento avviene in un sforzo per defecare: di Schoonen nel levarsi le scarpe: di Charbonnel per un forte colpo di tosse: pure dopo uno sforzo nel caso di Martin. Il cistocele però si può anche strozzare senza alcuna causa apprezzabile (casi di Thormann, di Scott, di Hermès, di Gruget, di Charrier, caso personale).

La vescica è generalmente in discrete o buone condizioni, tanto in cistoceli inguinali che crurali, dove la sindrome è spesso più acuta. Presentano gravi alterazioni vescicali i soli casi di Pilz — in cui la lesione della vescica è certamente dovuta alle condizioni dell'apparecchio urinario —, di Charrier — para-peritoneale a sacco vuoto —, di Mastrosimone — pure a sacco vuoto, incerto. A livello dell'anello costrittore non è stata quasi mai notata lesione

(1) THORMANN. Schweiz. Zeit. für Nat. v. Heilk., 1841, p. 411.
(2) SCOTT. Med. and Surgery Report, July. 1868.
(3) MONTEGNACCO. Atti dell'Associazione medica lombarda, 1896, p. 90.
(4) REVERDIN. Revue méd. de la Suisse romande, 1890 (in Revue de Chir., p. 1893, 117).
(5) GUÉPIN. Revue de Chirurgie, 1893, p. 647.

dell'organo: nel mio caso v'era un segno circolare ben netto, come d'aggrettatura, senza però lesione grave della vescica: ma occorre notare che lo strozzamento fu operato dopo poche ore. In molti casi non è nemmeno specificato. Alcuni hanno osservato un gomito brusco della vescica, forti aderenze colla parete, senza un vero cingolo strozzante, quasi lasciando pensare che in un certo numero di casi lo strozzamento dei cistoceli sia una conseguenza quasi assoluta della primitiva irriducibilità. Per spiegare la mancanza di lesioni della vescica, i sostenitori del lipoma prevescicale gli hanno attribuito una parte protettiva, facendo esso risultare minore la compressione sull'organo erniato. E quando il lipoma od il grasso esistono è certamente logico e giusto attribuir loro questa parte: ma anche in questi casi io credo che altra spiegazione si debba ricercare, come ho accennato più sopra, nelle condizioni anatomiche stesse dell'ernia, nella resistenza maggiore che presenta il viscere erniato, nel suo contenuto, negli agenti medesimi dello strozzamento di danno ed offesa minore.

Ma, dato che la vescica non presenta quasi mai lesioni nè a livello del cingolo, nè nella parte erniata anche se lo strozzamento è avvenuto da parecchio tempo, come dunque spiegare la fenomenologia clinica così in disaccordo con lo stato della vescica, e che è quasi sempre imponente e tale da rendere, se non impossibile, difficilissima la diagnosi differenziale coll'enterocele strozzato, o, come stimano a ragione molti autori, coll'epiplocele o coll'ernia parietale dell'intestino strozzata? E per di più, come ha già fatto notare Imbert, non vi è impedimento al corso dell'urina da potersi paragonare all'interrotto circolo fecale. Nélaton (*Eléments de pathologie chirurgicale*) cercò di spiegare i fatti ammettendo che s'interrompesse la comunicazione fra le due parti della vescica per fenomeni congestivi. Ma questa è causa probabile e non grave di strozzamento, e, come abbiamo detto, spesso regredibile, è la causa attribuita all'*engouement* come la chiusura di comunicazione per muco e per calcoli (Follin e Duplay), nè può spiegare la sindrome clinica. L'ipotesi di Guépin di intossicazione dovuta all'urina della sacca erniata (la quale però è spesso vuota!) che distruggendo l'epitelio vescicale possa essere assorbita e dare quindi fenomeni d'avvelenamento, è certamente assai poco sostenibile. Ora si è cercato di spiegare in altro modo i fatti: Gruget genialmente ammette che si tratti di fenomeni riflessi. Egli dice che, come talvolta nel rene mobile, nelle coliche renali, epatiche, appendicolari, salpingitiche, si possono avere sintomi di occlusione intestinale (pseudo-strozzamento interno) così si possa ammettere la stessa sindrome per le coliche vescicali consecutive a lesione meccanica e a disturbi congestivi da cause variabili generali e locali. Nei cistoceli puri strozzati si avrebbe dunque la sindrome del « pseudo-étranglement observé dans les cas où le sympatique abdominal est en jeu ».

Non è possibile riordinare tipicamente la sintomatologia dei cistoceli extra-peritoneali strozzati, ma occorre esaminare separatamente i sintomi notati dai diversi autori per poter trarne qualche indizio che ci possa esser giovevole in una diagnosi differenziale. Va subito notata la mancanza di disturbi urinari in molti casi. Martin opina però che i disturbi urinari esistono ordinariamente e che solo per difetto d'anamnesi o d'esame non siano notati dal chirurgo: questo può essere bensì vero (vedi caso personale), ma può anche dimostrarci come questi disturbi siano il più delle volte di grado assai lieve e senza rapporto apparente collo strozzamento; e quindi la sindrome clinica imponente di questo assorbe solo l'attenzione portandoci, se non ad una cura, ad una diagnosi errata.

Lo strozzamento avviene quasi sempre in modo acuto (casi di Hermès, Scott, Schoonen, Thormann, Martin, Gruget, Charrier, Teilhefer, caso personale): alcune volte anche lentamente, in modo progressivo, o dopo alcuni fenomeni transitorî di strozzamento. Nel caso di Schoonen l'ernia si strozzò formandosi, ma quasi sempre l'ernia che si strozza è di vecchia data.

Il vomito si ha quasi costantemente e sembra avere caratteri speciali: compare spesso prestissimo, quasi contemporaneamente allo strozzamento; non aumenta di intensità; talvolta non ha tendenza a ripetersi; non è preceduto da singhiozzo, che anche raramente lo segue. Dapprima è alimentare, poi biliare. In 5 casi si è notato vomito fecaloide (casi di Aue, di Heydenreich, di Charrier, di Teilhefer, di Mastrosimone). Nel caso di Aue si hanno condizioni speciali — mielite trasversa, crisi di costipazione, ecc.; — nei casi di Charrier e di Mastrosimone esiste sacco sieroso; nei casi di Heydenreich e di Teilhefer si tratta, o almeno dovrebbe trattarsi, di veri cistoceli crurali extraperitoneali; ma Teilhefer stesso e quasi tutti gli autori recenti, opinano che il vomito fecaloide sia ancora patognomonico di un'occlusione intestinale. Ma io non credo che il vomito fecaloide, che è stato notato anche in forme isteriche, sia da escludersi da questa sindrome in modo assoluto.

La costipazione è generalmente assoluta, meno in pochi casi: mentre l'arresto completo dei gas si ha più di rado.

Il dolore è spesso acuto, lancinante; talvolta di minore intensità; è spesso o quasi sempre localizzato all'ernia; può irradiarsi all'addome (Gruget) o alla regione lombare (Monod e Delagenière).

Sembra che qualche volta l'ernia si presenti un po' più mobile, meno tesa che nell'enterocele strozzato; nel mio caso era impossibile il poter fare questa distinzione.

L'addome non è in genere molto meteorico: non fu mai notata esagerata peristalsi, nè alterazioni a carico del tumore — anche dopo 10 giorni dallo strozzamento.

Lo stato generale è quasi sempre buono e tale si mantiene anche per

molti giorni; la temperatura è normale; il polso pure normale, qualche rara volta debole, ma quasi mai d'aumentata frequenza.

Da quanto si è detto appare chiaro che difficilmente si potrà fare una diagnosi di strozzamento in ernia della vescica extraperitoneale. Ma, pur trovando un po' arduo il parere di Martin che in molti casi la diagnosi si dovrebbe, o meglio si potrebbe fare, tuttavia a me sembra che un esame diligente e accurato dei sintomi oggettivi e soggettivi possa alcune volte — e forse più — mettere in sospetto il chirurgo. E già sarebbe gran cosa: l'atto operatorio dovendosi compiere in ogni modo, in questo si procederebbe pronti alla possibile eventualità, in questo si potrebbero rinvenire i segni da renderci sicuri della diagnosi e da evitarci, per quanto non molto dannose, inutili complicazioni. In ogni strozzamento erniario, specie quando il decorso o la sintomatologia atipica ci fanno sospettare un epiplocele strozzato o un'ernia della parete intestinale, o quando nell'ernia inguinale si hanno criterî per giudicare di trovarsi in presenza della varietà interna, è sempre da ricercarsi con ogni cura se il paziente abbia od abbia avuto disturbi a carico dell'apparecchio urinario. Se esistono questi disturbi; se il ventre non è meteorico; se non vi ha esagerata peristalsi; se il vomito è stato repentino, senza singhiozzo e non aumenta d'intensità, o si sospende completamente, se dopo molto tempo è ancora biliare; se non si ha arresto di gas; se il polso non aumenta di frequenza; se l'aspetto e le condizioni generali si mantengono buone anche dopo parecchi giorni dallo strozzamento e non si notano alterazioni a carico del tumore, noi abbiamo il dovere di sospettare che lo strozzamento possa essere avvenuto in un'ernia della vescica. L'eventualità è rara ma possibile, e l'atto operatorio, sempre da eseguirsi, ci potrà dare, come abbiamo già detto, altri criterî per confermare la nostra diagnosi di probabilità.

Si è genialmente osservato che il punto debole della questione non è nella cura, già in modo sicuro stabilita, con poche varianti di modalità, bensì nel modo di riconoscere il male: ma poichè al progresso della diagnostica deve servire ogni nuovo caso constatato in modo certo di cistocele extraperitoneale strozzato, io ho creduto opera non del tutto inutile questa pubblicazione.

Auto-riassunto.

L'A., dopo aver riassunto lo stato attuale delle nostre conoscenze sull'ernia della vescica, riporta un'osservazione personale di cistocele puro inguinale strozzato.

Esamina i casi raccolti nella letteratura, studiandone sotto ogni aspetto lo strozzamento ed in ispecie per la sintomatologia; cerca di metterne in evidenza le lievi differenze per facilitare la diagnosi, qualche volta possibile.

III.

Istituto di Clinica chirurgica della R. Università di Roma
diretto dal prof. sen. Francesco Durante

Sull'azione antitossica dello iodio nella tubercolosi

Studio sperimentale

pel dott. S. RICCI, capitano medico, assistente onorario.

Fin dal 1840 il Boinet aveva dimostrato che lo iodio possiede proprietà antiputride e disinfettanti. Alle ricerche di questo autore tennero dietro, dopo circa un ventennio, quelle del Reveil, il quale studiò l'azione dello iodio sui veleni e sulle materie in putrefazione. Fu solo nel 1874, per opera del Davaine, che fu dimostrata, con esperienze sugli animali, la energica azione battericida del metalloide.

Fin qui si rimaneva ancora nel campo sperimentale, ma nel 1878 il Durante cominciò ad adoperare la soluzione acquosa di iodio per iniezioni parenchimatose nella cura delle linfoadeniti croniche cervicali, ed evidentemente l'illustre clinico allora trovava l'indicazione solo nell'azione risolvente dello iodio, ignorandosi a quell'epoca che l'agente specifico della massima parte di tali ingorghi glandolari è il bacillo della tubercolosi. Ma allorchè, per personale esperienza, si persuase che, nella proporzione del 90 %, le linfoadeniti croniche, sono di natura tubercolare, finì coll'avere la prima concezione dell'azione dello iodio sulle lesioni da bacillo di Koch; concezione che, col prosieguo degli anni, doveva poi rendere tanti utili servizi nella pratica chirurgica. E di questo egli cercò di spiegare il meccanismo di azione: avendo infatti notato moltissime volte che, in individui sottoposti alla cura subivano una fase regressiva anche ghiandole non soggette a trattamento e lontane da quella in cui si praticavano le iniezioni, venne nel concetto che lo iodio avesse un'azione generale sull'organismo, nel senso di stimolarlo ad aumentare i poteri di difesa. Convinto di questo principio il Durante estese la cura iodica a tutte le forme di tubercolosi chirurgica con iniezioni locali o generali e nel 1894 ne comunicò i primi ottimi risultati.

Nè mancarono i seguaci di tale metodo di cura. Bianchi, Andreoli, Moresco, Tasso, Iorfida, Meynier, Alessandri, Frassi, Ricci-Canzio, Stefanile, Palombari, Antonelli, Di Biagio, Arcangeli, Scuderi, Martinori, Gabbi, ecc., l'adoperarono con successo nelle linfoadeniti, nelle lesioni ossee ed articolari, nella peritonite e nella epididimite tubercolare. Una lunga serie di osservazioni edite ed inedite, molto dimostrativa, è raccolta nel lavoro dell'Isaia: « Lo iodio nella tubercolosi chirurgica e suo meccanismo di azione », pubblicato nel 1909.

Dopo che il Durante, nel 1878, riguardo al meccanismo di azione dello iodio formulò l'ipotesi che esso avesse un'azione generale sull'organismo, aumentandone i poteri di difesa, non mancarono altre ricerche al riguardo.

Infatti nel 1901, lo Stefanucci, in seguito ad osservazioni proprie, attribuì allo iodio un'azione specifica contro il bacillo tubercolare.

Cavazzani e Spadoni ammisero che, oltre all'azione antisettica, lo iodio avesse

anche una probabile azione antitossica nella tubercolosi. Infatti poterono sperimentalmente provare come trattando una serie di cavie con tubercolina ed altre con tubercolina e iodio, le prime presentavano una diminuzione di peso molto maggiore delle seconde.

Nel 1905 il Gianasso dimostrò l'azione dello iodio sulla formula emoleucocitaria dei tubercolosi, azione che si risolve in notevole aumento dei globuli rossi e dei bianchi, in ispecial modo dei mononucleati.

Nel 1907 il Livierato, in base alle sue esperienze sul siero di sangue di animali sottoposti a trattamento iodico, assegnò allo iodio proprietà antitossiche e battericide nella tubercolosi.

Infine il Pacinotti studiando gli effetti delle insufflazioni di vapori di iodio e di acido carbonico nella peritonite tubercolare sperimentale, venne alla conclusione che lo iodio possiede la proprietà di annientare la vitalità del bacillo e di neutralizzarne le tossine.

Stavano a questo punto gli studii sullo iodio allorchè l'Isaia eseguì in questo Istituto, numerose e complesse esperienze, per cercare di stabilire:

1° se e quale azione battericida si potesse attribuire alla soluzione iodica nella formula alla Durante;

2° quale azione abbia tale soluzione verso le tossine tubercolari;

3° quali siano gli effetti della cura iodica sull'indice opsonico e sulla formula emoleucocitaria nei tubercolosi;

4° quali modificazioni istologiche apportino le iniezioni di iodio nei tessuti e negli organi normali.

E quale risultato delle sue ricerche venne alle seguenti conclusioni che qui riassumo categoricamente in ordine ai vari quesiti che si era proposto:

1° la soluzione iodo-iodurata all'1 %, dopo 20′ di contatto, è capace di uccidere il bacillo della tubercolosi;

2° esercita un'azione antitossica nell'infezione tubercolare, che sarebbe dovuta o ad una combinazione chimica diretta fra iodio e tossine tubercolari, o al fatto che il medicamento eccita l'organismo alla produzione di sostanze antitossiche;

3° aumenta l'indice opsonico del siero dei tubercolosi; aumenta il numero dei globuli rossi e, sebbene in modo meno notevole, dei bianchi;

4° in virtù della sua azione irritante produce nei tessuti nei quali è iniettato scarsissimi fatti necrotici, ma evidentissimi processi di moltiplicazione cellulare e di iperemia, onde grande fuoriuscita di leucociti ed abbondante trasudazione.

In base a tali risultati perciò l'Isaia concludeva ammettendo che lo iodio nelle affezioni tubercolari ha una duplice azione: locale e generale.

Il Cantani (1909), avendo notato che i tubercolosi trattati con iodio, oltre ad un certo miglioramento, presentavano resistenza alla reazione della tubercolina, fece delle ricerche lasciando a contatto in stufa delle culture tubercolari in brodo glicerinato con acqua iodata; e potè constatare che tale miscela non provocava reazione febbrile. Inoltre in un gruppo di cavie iniettò nel peritoneo una cultura di b. della tubercolosi bovina. Cinque giorni dopo, con 5 mgm. di tubercolina, provocò una elevazione termica di un grado e mezzo, mentre un altro gruppo di cavie similmente tubercolizzate, saggiate con una dose dieci volte maggiore di tubercolina addizionata di iodio, non reagirono affatto.

Il Copelli, in seguito alle sue ricerche biologiche sull'indice opsonico, venne alla conclusione che esso si eleva in seguito a trattamento iodico protratto.

Fin da quando il prof. Durante generalizzò la cura delle iniezioni iodo-iodurate nella tubercolosi chirurgica, notò come, sopratutto negli ammalati di pleuriti e di peritoniti specifiche, che febbricitavano, in seguito al trattamento, e quando ancora non si rilevavano apprezzabili modificazioni nelle condizioni locali, la temperatura invece rapidamente segnava una curva discendente fino alla norma.

Il Biagi comunicò al XV Congresso della Società Italiana di Chirurgia sei osservazioni di peritoniti tubercolari curate nell'Istituto Chirurgico di Roma con le iniezioni iodiche: per tre di esse è detto esplicitamente che la febbre scomparve rispettivamente alla 22ª alla 10ª ed alla 30ª iniezione. Identiche osservazioni fecero il Di Biagi, il Gabbi, il Biagio. E certo non si arresta qui la serie dei casi in cui si notò tale fatto: io ho citato quelli in cui, nel riassunto della storia clinica è fatta speciale menzione della temperatura; ma è giusto argomentare che egualmente sia avvenuto in tutti gli altri casi che dagli osservatori sono riportati come guarigioni complete.

Il 1° dicembre 1910 veniva ricoverata in Clinica l'inferma T... G... di anni 22, donna di casa, nubile, per cisti ovarica sinistra.

Nella storia dell'ammalata, oltre quello che si riferisce all'insorgenza ed allo sviluppo della cisti, vi erano altri dati importanti che avevano già fatto sorgere molti dubbi circa la diagnosi e che assunsero maggior valore dopo l'atto operativo. Infatti a 15 anni soffrì di febbri che furono diagnosticate di natura gastrica dapprima e malarica poi. A 17 anni ebbe un altro periodo di febbri di natura non ben precisata.

Nell'ottobre del 1908 ammalò di pleurite, che ebbe un lungo decorso (due mesi) e che residuò un profondo debilitamento organico.

Al suo ingresso in Clinica però l'inferma oltre alla presenza della voluminosa cisti ovarica ed alla gracile costituzione fisica con deperimento nella nutrizione, non presentava lesioni apprezzabili di altri organi ed apparati. Durante la sua degenza non ebbe mai febbre. La cuti-reazione alla tubercolina rimase negativa.

Il giorno 13 dello stesso mese, il prof Durante praticò la laparotomia mediana sottombellicale per l'asportazione della cisti. Aperto l'addome lo colpì subito lo stato del peritoneo parietale e viscerale che era letteralmente rivestito di tubercoli miliari, senza però che nel cavo peritoneale si notasse traccia di liquido. Egli ammise trattarsi dunque di peritonite tubercolare in via di risoluzione perchè passata allo stadio fibroso, peritonite di antica data, alla quale, con tutta probabilità, devono riferirsi i vari periodi febbrili presentati dall'inferma dai 15 anni in poi.

E l'esame istologico del peritoneo confermò l'ipotesi clinica, in quanto che nelle sezioni si potè notare che il connettivo fibroso aveva quasi completamente sostituito i tubercoli.

Asportata la cisti fu richiuso l'addome, avendo cura, come pratica sempre in tali casi il prof. Durante, di suturare il peritoneo parietale, affrontando le due facce interne, in modo da esteriorizzare dal cavo peritoneale le due superficie di sezione.

Il giorno 14, quando nella ferita chirurgica non si notava alcuna reazione e lo stato generale era soddisfacente, la temperatura subì una brusca elevazione che si mantenne fra i 38° ed i 39° e che raggiunse 39°.5 il mattino del 15. Il signor Direttore della Clinica, sia per curare la antica peritonite tubercolare, sia perchè ritenne che l'alta temperatura dipendesse da assorbimento di prodotti di disfacimento rapido dei tubercoli, in seguito all'atto operativo, prescrisse allora le iniezioni iodo-iodurate, che furono iniziate il giorno 15 stesso. Ben presto la temperatura subì una curva discendente: 38°.9 alla sera del 15; 38°.2 il 16; 37°.9 il 17; 37°.4 il 18; 36°.9 il 19 e così si mantenne normale o subnormale fino a che l'inferma, il 1° gennaio 1911, venne dimessa dalla Clinica, completamente guarita della ferita chirurgica laparotomica.

A proposito di questo caso, che rappresentava una nuova conferma di quanto egli aveva tante volte osservato, il mio maestro prof. Durante mi suggerì di controllare sperimentalmente, ed in modo indiretto, se le cavie tubercolinizzate presentassero eguali modificazioni nella curva termica se trattate con iodio.

A tale scopo istituii le seguenti ricerche:

In una prima serie volli, cominciando da piccolissime dosi, cercare se e in quale quantità la tubercolina fosse capace di dare un'elevazione termica di una certa entità, senza deprimere profondamente l'animale.

Stabilita questa dose media, in una seconda serie iniettavo alla radice di una coscia la tubercolina, e, subito dopo, alla radice dell'altra, un'eguale quantità di iodio.

In una terza serie mescolavo iodio e tubercolina *in vitro*, a parti eguali, ed in rapporto di 1: 3 e 1: 2; li tenevo per 20′ in termostato a 37° o alla temperatura ambiente e poi praticavo la iniezione.

In una quarta serie infine iniettavo la tubercolina e prima che la temperatura si elevasse, o quando essa si era di già elevata iniettavo lo iodio.

Come animali da esperimento mi sono servito delle cavie; la tubercolina adoperata è stata quella preparata dall'Istituto Pasteur in fiale contenenti 1 cm. di soluzione 1 %; e per lo iodio ho usata la solita soluzione iodo-iodurata del Durante.

Riporto qui, senz'altro, le mie esperienze, facendo seguire ad ogni gruppo quelle deduzioni pratiche che si possono trarre da esse:

1ª Serie — *A*.

Cavia n. 1, peso gm. 174, temperatura rettale 36°.1, ore 9.15, iniezione di 1 mgm. di tubercolina, ore 10.30, temperatura 35°.4, ore 12, temperatura 35°.5, ore 15, temperatura 35°.1, ore 19, temperatura 36°.6, ore 8 del giorno seguente, temperatura 36°.

Cavia n. 2, peso gm. 162, temperatura rettale 36°.2, ore 9.15, iniezione di 2 mgm: di tubercolina, ore 10.30, temperatura 35°.6, ore 12, temperatura 35°.7, ore 15, temperatura 35°.7, ore 19, temperatura 36°.2, ore 8 del giorno seguente, temperatura 35°.8.

Cavia n. 3, peso gm. 187, temperatura rettale 36°.1, ore 9.15, iniezione di 4 mgm. di tubercolina, ore 10.30, temperatura 35°.8, ore 12, temperatura 36°.1, ore 15, temperatura 36°.6, ore 19, temperatura 37°.4, ore 8 del giorno seguente, temperatura 36°.2.

Una cavia di controllo, senza alcun trattamento, presentò durante il giorno piccole oscillazioni di temperatura (entro i tre decimi).

1ª Serie — *B*.

Cavia n. 1, peso gm. 190, temperatura rettale 36°.2, ore 9, iniezione di 4 mgm. di tubercolina, ore 12, temperatura 36°.9, ore 15, temperatura 37°.1, ore 18.30, temperatura 38°.2, ore 20, temperatura 37°.6, ore 8 del giorno seguente, temperatura 36°.5.

Cavia n. 2, peso gm. 200, temperatura rettale 36°.2, ore 9, iniezione di 5 mgm. di tubercolina, ore 12, temperatura 36°.9, ore 15, temperatura 37°.2, ore 18.30, temperatura 38°.2, ore 20, temperatura 37°.7, ore 8 del giorno seguente temper. 36°.3.

Cavia n. 3, peso gm. 220, temperatura rettale 36°.3, ore 9, iniezione di 6 mgm. di tubercolina, ore 12, temperatura 36°.6, ore 15, temperatura 37°, ore 18.30, temperatura 38°.4, ore 20, temperatura 37°.7, ore 8 del giorno seguente, temper. 36°.4.

Una cavia di controllo, senza alcun trattamento, presentò durante il giorno piccole oscillazioni di temperatura (entro i 4 decimi).

Da questo primo gruppo di esperienze si rileva che le cavie reagiscono alla tubercolina con una elevazione termica che varia da uno a due gradi. Tale elevazione termica, che ha la durata di circa 6-7 ore, si inizia dalla 3ª alla 4ª ora dopo l'iniezione, raggiunge il suo massimo verso la 10ª e poi comincia a decrescere fino a ritornare alla norma dopo 15 ore circa. Perchè la tubercolina dia tali effetti non bastano piccolissime dosi, ma è necessaria una quantità media di 2-3 mgm. per ogni cento grammi di peso dell'animale.

Mi sono servito, nelle esperienze successive, appunto di una dose di 5-6 mgm. come quella che elevava la temperatura, senza deprimere l'animale, in modo da eliminare il dubbio che i fenomeni successivamente osservati potessero essere l'effetto di un profondo perturbamento nelle funzioni dell'animale stesso.

2ª Serie — *A.*

Cavia n. 1, peso gm. 170, temperatura rettale 36°.2, ore 9.45, iniezione di 5 mgm. di tubercolina e 5 mgm. di jodio separatamente; ore 12, temperatura 36°.2, ore 15.30, temperatura 36°.3, ore 18.30, temperatura 36°.4, ore 20, temperatura 36°.4, ore 8 del giorno seguente, temperatura 36°.3.

Cavia n. 2, peso gm. 350, temperatura rettale 36°.4, ore 9.45, iniezione di 5 mgm. di tubercolina e 5 mgm. di jodio separatamente, ore 12, temperatura 36°,6, ore 15.30, temperatura 36°.6, ore 18.30, temperatura 36°.9, ore 20, temperatura 36°.9, ore 8 del giorno seguente, temperatura 36°.4.

Cavia n. 3 (controllo), peso gm. 430, temperatura rettale 37°, ore 9.45, iniezione di 5 mgm. di tubercolina soltanto, ore 12, temperatura 37°.4, ore 15.30, temperatura 37°.8, ore 18.30, temp. 38°.4, ore 20, temperatura 38°.4, ore 8 del giorno seguente temperatura 37°.

2ª Serie — *B.*

Cavia n. 1, peso gm. 210, temperatura rettale 36°.1, ore 9.15, iniezione di 5 mgm. di tubercolina e 5 mgm. di jodio separatamente, ore 12.30, temperatura 36°.1, ore 15.30, temperatura 36°.1, ore 18, temperatura 36°.2, ore 19.30, temperatura 36°.3, ore 22, temperatura 36°.1, ore 8 del giorno seguente, temper. 36°.2.

Cavia n. 2, peso gm. 190, temperatura rettale 36°.2, ore 9.15, iniezione di 5 mgm. di tubercolina e 5 mgm. di iodio separatamente, ore 12.30, temperatura 36°, ore 15.30, temperatura 36°, ore 18, temperatura 36°.2, ore 19.30, temperatura 36°.3, ore 22, temperatura 36°.3, ore 8 del giorno seguente, temper. 36°.2.

Cavia n. 3 (controllo) peso gm. 200, temperatura rettale 36°.1, ore 9.15, iniezione di 5 mgm. di tubercolina soltanto, ore 12.30, temperatura 35°.9, ore 15.30, temperatura 36°.6, ore 18 temperatura 37°.7, ore 19.30, temperatura 37°.8, ore 22 temperatura 37°, ore 8 del giorno seguente, temperatura 36°.

2ª Serie — *C.*

Cavia n. 1, peso gm. 320, temperatura rettale 36°.6, ore 9, iniezione di 5 mgm. di tubercolina e 5 mgm. di iodio separatamente, ore 12 temperatura 36°.3, ore 15.30 temperatura 36°.4, ore 18.30, temperatura 36°.6, ore 19.30, temperatura 36°.7, ore 8 del giorno seguente, temperatura 36°.3.

Cavia n. 2, peso gm. 350, temperatura rettale 36°.5, ore 9, iniezione di 5 mgm. di tubercolina e 5 mgm. di iodio separatamente, ore 12 temperatura 36°.5, ore 15.30, temperatura 36°.4, ore 18.30, temperatura 36°.6, ore 19.30, temperatura 36°.8, ore 8 del giorno seguente, temperatura 36°.4.

Cavia n. 3 (controllo), peso gm. 335, temperatura rettale 36°.5, ore 9, iniezione di 5 mgm. di tubercolina soltanto, ore 12, temperatura 36°.4, ore 15.30, temperatura 36°.7, ore 18.30, temperatura 37°.4, ore 19.30, temperatura 38°, ore 8 del giorno seguente, temperatura 36°4.

Basta dare uno sguardo ai tre gruppi di esperienze sopra esposte per convincersi come nelle cavie in cui si iniettava tubercolina e iodio non si avevano che lievissime oscillazioni di temperatura, proprio come avviene in animali normali, mentre in quelle sottoposte ad iniezioni di sola tubercolina si ebbero elevazioni termiche rispettivamente di 1°.4″; 1°.7″; 1°.5″. Adunque lo iodio nelle prime esplicò un'azione inibitrice sulla temperatura che avrebbe dato la tubercolina, ciò che equivale ad un'azione neutralizzante sulle tossine tubercolari, le quali, nelle cavie di controllo, dimostrarono sempre le loro proprietà perturbatrici con l'elevazione termica.

Avviene dunque negli animali da esperimento ciò che avviene negli infermi di tubercolosi, febbricitanti, allorchè sono sottoposti al trattamento iodico. Questo fatto è certo dovuto al potere antitossico o antitossinico (1) dello iodio nella tubercolosi, già ammessa come probabile in seguito ad osservazioni cliniche dal Cavazzani nel 1901, dimostrata sperimentalmente dal Cavazzani stesso e dallo Spadoni, dal Livierato, dal Pacinotti, dall'Isaia e dal Cantani.

Come all'Isaia restava anche a me però il dubbio se tale azione antitossica fosse dovuta a combinazione chimica diretta fra iodio e tubercolina o a produzione, da parte dell'organismo, di sostanze antitossiche consecutive allo stimolo dello iodio.

E per cercare di eliminare tale dubbio pensai appunto nella successiva serie di esperienze, di mescolare *in vitro* iodio e tubercolina a parti eguali ed in proporzione di 1:3 ed 1:2 e poi iniettare tale miscela nell'animale.

In un primo esperimento, prima di iniettarlo tenni tale liquido per 20′ al termostato a 37° in un flaconcino sterile; negli altri due lo tenni a temperatura ambiente; ciò per esser sicuro che la temperatura di 37°, producendo evaporazione dello iodio, non alterasse la mescolanza delle soluzioni o per lo meno ne variasse le proprietà biochimiche.

3ª Serie — *A.*

Si prepara una miscela di 10 mgm. di tubercolina e 10 mgm. di iodio e si tiene in flacone sterile per 20′, al termostato a 37°.C.

Cavia n. 1, peso gm. 205, temperatura rettale 37°, ore 9.15, iniezione di 10 mgm. della miscela, ore 12, temperatura 35°.8, ore 15, temperatura 36°, ore 18, temperatura 36°.3, ore 19.30, temperatura 36°.4, ore 8 del giorno seguente, temperatura 36°9.

Cavia n. 2, peso gm. 220, temperatura rettale 37°, ore 9.15, iniezione di 10 mgm. della miscela, ore 12, temperatura 36°.8, ore 15, temperatura 35°.9, ore 18, temperatura 36°.3, ore 19.30, temperatura 36°.8, ore 8 del giorno seguente, temperatura 37°.

Cavia n. 3 (controllo), peso gm. 390, temperatura rettale 36°.9, ore 9.15, iniezione di mgm. di tubercolina soltanto, ore 12, temperatura 37°.1, ore 15, temperatura 37°.5, ore 18, temperatura 37°.8, ore 19.30, temperatura 38°.2, ore 8 del giorno seguente, temperatura 36°.8.

3ª Serie — *B.*

Si preparano due miscele: una di 2 mgm. di iodio e 6 mgm. di tubercolina ed un'altra di 3 mgm. di iodio e 6 mgm. di tubercolina. Si lasciano così a contatto per 20′ in flaconi sterili, alla temperatura ambiente.

(1) Il prof. Durante vorrebbe si adoperasse la parola *antitossica* nel senso tossicologico terapeutico, come si è inteso per lo passato, e la parola *antitossinica* per indicare l'azione che possono avere nell'organismo quelle sostanze che provocano la produzione di anticorpi capaci di fissare e rendere innocue le tossine.

Cavia n. 1, peso gm, 215, temperatura rettale 36°.7, ore 9.30, iniezione della 1ª miscela, ore 12, temperatura 36°.5, ore 15.30, temperatura 36°.4, ore 18, temperatura 36°.6, ore 19.30, temperatura 36°.7.

Cavia n. 2, peso gm. 360, temperatura rettale 36°.8, ore 9.30, iniezione della 2ª miscela, ore 12, temperatura 36°.6, ore 15.30, temperatura 36°.8, ore 18, temperatura 36°.6, ore 19.30, temperatura 36°.6.

Cavia n. 3 (controllo), peso gm. 300, le furono iniettati 6 mgm. di tubercolina soltanto; presentò, a cominciare dalle ore 15, una elevazione termica, che, alle 19.30, raggiunse 1°.3″.

3ª Serie — *C*.

Si preparano due miscele come nell'esperienza precedente e si tengono per 20′ alla temperatura ambiente.

Cavia n. 1, peso gm. 200, temperatura rettale 36°.3, ore 9.15, iniezione della 1ª miscela, ore 12, temperatura 36°.1, ore 15.30, temperatura 36°.4, ore 19.15, temperatura 36°.2, ore 20, temperatura 36°.3.

Cavia n. 2, peso gm. 225, temperatura rettale 36°.4, ore 9.15, iniezione della 2ª miscela, ore 12, temperatura 36°.2, ore 15.30, temperatura 36°.3, ore 19.15, temperatura 36°.4, ore 20, temperatura 36°.2.

Cavia n. 3 (controllo), peso gm. 290, fu trattata con 6 mgm. di tubercolina soltanto. Presentò elevazione termica come la cavia di controllo dell'esperienza precedente.

In questo 3° gruppo di esperienze dunque l'azione dello iodio sulle tossine tubercolari si mostrò identico a quella del gruppo precedente. Non solo, ma da esso emerge chiaramente che tale azione si è esplicata non pure quando lo iodio era in quantità uguale alla tubercolina, ma anche quando era nelle proporzioni di 1:2 e di 1:3.

Il fatto che le due sostanze, prima di essere iniettate, erano tenute a contatto fra loro per 20′ ed il vedere che gli animali trattati con questa miscela non presentavano alcuna reazione generale, cominciò a farmi pensare che, più che per l'azione biologica, lo iodio manifestasse il suo potere antitossico per azione chimica diretta; pensai cioè che, allorquando lo iodio viene iniettato nell'organismo tubercoloso o nell'animale previamente tubercolinizzato, esso vada, direi quasi, per una speciale azione elettiva, a fissare le tossine, neutralizzandole.

Per avere una riprova o meno di questa ipotesi volli anche, in una serie successiva, saggiare se lo iodio spiegasse un'azione uguale quando, invece che contemporaneamente alla tubercolina, veniva iniettato qualche tempo dopo, quando cioè già le tossine tubercolari si trovavano in circolo nell'organismo. Ed allora, conoscendo quale era la curva termica consecutiva alla iniezione di tubercolina, praticai la seconda iniezione, cioè quello dello iodio, sia poco prima, sia quando l'elevazione termica era già avvenuta, come risulta dalle tabelle seguenti:

4ª Serie — *A*.

Cavia n. 1, peso gm. 179, temperatura rettale 37°, ore 9.15, iniezione di 5 mgm. di tubercolina, ore 12, iniezione di 5 mgm. di iodio, ore 15.30, temperatura 36°.6, ore 17.30, temperatura 36°.7, ore 19.30, temperatura 36°.7, ore 8 del giorno seguente, temperatura 36°.8.

Cavia n. 2, peso gm. 176, temperatura rettale 36°.6, ore 9.15, iniezione di 5 mgm. di tubercolina, ore 15.30, temperatura 37°.3, ore 17.30, temperatura 37°.5,

Port'aghi di Mathieu. Autofissatore robustissimo in puro acciaio da cent. 17, L. 7; pei nostri abbonati L. 5.50 franco di porto.

iniezione di 5 mgm. di iodio, ore 19.30, temperatura 36°.6, ore 8 del giorno seguente, temperatura 36°.8.

Cavia n. 3 (controllo), peso gm. 180. Fu trattata con 5 mgm. di tubercolina soltanto. Presentò la solita elevazione termica, che alle 19.30 raggiunse 1°.4″.

4ª Serie — *B.*

Cavia, n. 1, peso gm. 190, temperatura rettale 36°.5, ore 9.15, iniezione di 5 mgm. di tubercolina, ore 12, iniezione di 5 mgm. di iodio, ore 15.30, temperatura 36°.3, ore 17.30, temperatura 36°.3, ore 19.30, temperatura 36°.5.

Cavia n. 2, peso gm. 195, temperatura rettale 36°.4, ore 9.15, iniezione di 5 mgm. di tubercolina, ore 15.30, temperatura 36°.9, ore 17.30, temperatura 37°.5, iniezione di 5 mgm. di iodio, ore 19.30, temperatura 36°.5.

Cavia n. 3 (controllo), peso gm. 230, fu trattata con 5 mgm. di tubercolina soltanto. Presentò come gli altri controlli, elevazione termica, che, alle ore 19.35, raggiunse 1°.5″.

Adunque nelle cavie n. 1 di questi due gruppi di esperienze in cui lo iodio veniva iniettato 2 ore e 45′ dopo la tubercolina, e quando non si era ancora verificata elevazione termica, esso era capace di neutralizzare gli effetti pirogeni della tubercolina.

Ma ben più importante era quello che si notava nelle cavie n. 2: esse infatti trattate con 5 mgm. di tubercolina alle ore 9.15, alle 17.30 presentavano rispettivamente una elevazione termica di 0°.9″ e di 1°.1″; fu praticata a quest'ora la iniezione di iodio e dopo due ore, cioè alle 19.30, la temperatura si riscontrò abbassata alla norma, mentre, nella stessa ora, le cavie di controllo erano nell'acme dello stato febbrile.

Il risultato di questo gruppo di esperienze avvalora l'ipotesi che in parte l'azione dello jodio nella tubercolosi sia chimica. Data la presenza in circolo delle tossine tubercolari, già da qualche ora, se lo iodio riesce a scongiurare l'elevazione della temperatura, o quando essa è già avvenuta, a farla riabbassare fino al normale, a me pare che questo fatto, più che per la produzione di antitossine specifiche, debba spiegarsi per la fissazione delle tossine stesse da parte dello iodo iniettato, non essendo logico ammettere che in due ore per l'azione dello iodo si producano nell'organismo le antitossine, e che queste riescano a neutralizzare gli effetti delle tossine tubercolari.

Conclusioni.

In base ai risultati di tali esperienze mi pare si possa venire alle seguenti conclusioni:

Lo iodio esercita un'azione antitossica contro le tossine tubercolari.

Tale azione antitossica (o se si vuol parlare del sintoma, antitermica) deve ritenersi di natura chimica, nel senso che lo iodio, entrato in circolo, fissi le tossine tubercolari, neutralizzandole. Infatti il fenomeno non sarebbe spiegabile con l'azione biologica, cioè con lo stimolo a produzione di antitossine, perchè in tal caso non si comprenderebbe sopratutto quello che risulta dalla 4ª serie di esperienze.

A me pare quindi che, nell'interpretazione del meccanismo di azione dello iodio, a quella già nota e provata generale, si debba aggiungere questa che risulta dalle mie ricerche e che è di natura puramente chimica e si esercita sulle tossine tubercolari.

BIBLIOGRAFIA

ALESSANDRI. *Tre casi di tubercolosi articolare guariti con le iniezioni jodo-jodurate alla Durante.* Atti della Soc. Ital. di Chir., 1899.

ANDREOLI. *Contributo alla cura dell'jodio nelle affezioni tubercolari.* Suppl. Policlinico, anno II, p. 895.

ANTONELLI. *Peritonite essudativa cronica curata con le iniezioni alla Durante.* Annali di Medicina Navale, 1900

ARCANGELI. *Contributo alla cura della peritonite tubercolare con le iniezioni jodiche alla Durante.* Suppl. Policlinico, anno VII, p. 1391.

BIAGI. *Dell'jodio nella peritonite tubercolare.* Atti del XV Congresso della Soc. Italiana di Chirurgia.

BIANCHI. *Le iniezioni di jodio e joduro di potassio (Durante) nella cura della tubercolosi chirurgica* Suppl Policlinico, anno 1895, p. 234.

BOINET, citato dal POUCHET.

CANTANI. *Ueber die antitoxische Wirkung des Jods bei Tuberkulose.* Zeitschrift für Hyg., t. LXIII, f. I, 14 Mai 1909, p. 34.

CAVAZZANI. *Sulla cura della tubercolosi polmonare coi preparati jodici.* La Clinica Medica, 1902, n. 7.

COPELLI. *Il jodo nella terapia della tubercolosi* (ricerche biologiche). Boll. Società Med. di Parma, giugno 1909.

DAVAINE, citato dal POUCHET.

DI BIAGI. *La guarigione della peritonite tubercolare con le iniezioni jodo-jodurate alla Durante.* Suppl Policlinico, 1893, p. 1394

DURANTE. *Cura della tubercolosi chirurgica con le iniezioni parenchimali ed ipodermiche di jodo.*

GIANASSO. *Sulle modificazioni indotte dalle iniezioni jodo-jodurate sulla formula emo-leucocitaria dei bambini.* Riforma Medica, 1905, p. 569.

IORFIDA. *Due casi di tubercolosi chirurgica trattati col metodo Durante.* Suppl. Policlinico, anno I, p. 462.

ISAJA. *Lo jodo nella tubercolosi e suo meccanismo di azione.* Atti della XXI adunanza della Società Italiana di Chirurgia.

LIVIERATO. *Sul modo di comportarsi verso l'infezione tubercolare sperimentale delle sostanze medicamentose comunemente usate contro la tubercolosi polmonare.* Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 39, 1907.

MARGARUCCI. *Relazione statistico clinica sopra la cura delle peritoniti tubercolari.* XI Congresso della Società Italiana di Chirurgia.

MARTINORI. *Contributo alla cura della peritonite tubercolare con le iniezioni jodo-jodurate alla Durante.* Suppl. Policlinico, anno 1903, p. 337.

MEYNIER. *Contributo alla cura della tubercolosi chirurgica con le iniezioni ipodermiche di jodio.* Il Policlinico, anno III, p. 115.

MORESCO. *Contributo alla cura di lesioni tubercolari con le iniezioni ipodermiche jodate (Durante).* Suppl. Policlinico, anno I, p. 353.

PALOMBARI. *Contributo alla cura della peritonite tubercolare con le iniezioni alla Durante.* Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1903.

PACINOTTI. *Sulla tubercolosi sperimentale del peritoneo, guarita con le ripetute insufflazioni intraperitoneali della miscela di vapori di jodio e di acido carbonico.* Parma, 1908.

POUCHET. *L'jode et les jodiques.* Paris, Doin, éditeur, 1906.

REVEIL, citato da POUCHET.

RICCI-CANZIO. *Altri casi di tubercolosi chirurgica guariti con le iniezioni jodo-jodurate.* Suppl Policlinico, 1900, p. 1133.

SCUDERI. *Le iniezioni jodo-jodurate nella cura della peritonite tubercolare.* Suppl. Policlinico, 1903, p. 655.

ID. *Un altro caso di peritonite tubercolare guarito con le iniezioni jodiche.* Ann. d'Ippocrate, 1908, n. 4.

SILVESTRI. *La cura jodo-jodurata alla Durante nella peritonite tubercolare.* Suppl. Policlinico, 1903, p. 304.

SPADONI. *Azione antitossica dell'jodio verso la tubercolina.* Riforma Medica, 1903, n. 49.

STEFANILE e FABOZZI. *Peritonite tubercolare guarita con le iniezioni jodo-jodurate, metodo Durante.* Suppl. Policlinico, anno V, p. 2291.

STEFANUCCI. *Sull'azione dell'jodio nella cura della tubercolosi.* Atti della Società Lancisiana degli Ospedali di Roma, luglio 1901.

TASSO. *L'jodio per via ipodermica nella tubercolosi chirurgica.* Suppl. Policlinico, anno III, p. 1022.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal sen. prof. F. DURANTE

Sulla patogenesi dell'anuria calcolosa riflessa

per il dott. PUGLISI-ALLEGRA, aiuto comandato.

Complessa e discussa è tuttora la patogenesi dell'anuria che si verifica nel corso della litiasi renale.

In verità l'anuria calcolosa si può osservare in condizioni differenti. Può essere legata a distruzione bilaterale e completa o quasi del parenchima renale; sono quei casi sui quali per primo ha richiamato l'attenzione il Legueu nel 1895, e nei quali l'anuria rappresenta l'accidente finale col quale si chiude il quadro della litiasi renale, o a ostruzione bilaterale delle vie di escrezione, o ad ostruzione di un solo uretere quando l'altro è soppresso anatomicamente o fisiologicamente, anurie escretorie, false anurie di Casper.

Esiste però anuria per ostruzione di un solo uretere, benchè il rene dell'altro lato esista normale o leggermente leso, ma sempre capace di funzionare, anuria secretoria vera.

Bisogna concludere per l'esistenza di questa quando un rene ed il suo uretere sono sani e sopravviene un'anuria completa perchè l'altro rene ha cessato di funzionare.

In questi casi per spiegare il meccanismo di produzione del fenomeno si è invocato il riflesso reno-renale.

È sulla patogenesi di quest'ultima forma che voglio intrattenermi su alcune osservazioni cliniche e su ricerche sperimentali all'uopo istituite.

È realmente strano come la possibilità di una anuria riflessa per ostruzione calcolosa di un solo uretere sia stata violentemente combattuta, quando il riflesso inibitore reno-renale viene invocato per quelle anurie, che s'istituisce in seguito ad irritazione di una parte qualsiasi dell'apparecchio urinario.

La letteratura infatti registra casi di anuria riflessa per le più svariate ragioni: in seguito a fimosi (Casper, Von Haberer) (1), in seguito ad uretrotomia interna (Legueu) (2), a litolapassi (Albarran) (3), a brusca distenzione o svuotamento della vescica (Grund) (4), ad instillazione vescicale di nitrato d'argento (Gujon, Janet), a forcipessura del peduncolo renale (Rowsing) (5), ad aumento abnorme della pressione intrarenale in caso di idronefrosi intermittente (Israël) (6), a compressione da neoplasma senza occlusione completa dell'uretere (Pichevin) (7), a deviazione dell'uretere in seguito a stiramento della base del legamento largo (Betagh) (8).

(1) Congresso di Vienna, 1907.
(2) *Trattato chirurgico di urologia*
(3) *Traité de médecine opératoire des voies urinaries*
(4) Berliner Klin. Woch., 1907, p. 1254.
(5) I Congresso internazionale di urologia, p. 248.
(6) Id.
(7) Id.
(8) Policlinico, Sez. chir., 1904.

Tutte queste osservazioni mostrano che se l'anuria riflessa è una evenienza piuttosto rara, quando non legata a calcolosi renale, pure indubbiamente può stabilirsi senza che il rene sia in alcun modo alterato.

Già gli antichi Riolan, Morgagni, Bonnet avevano constatato, all'autopsia, che, in seguito a malattia di un rene, può arrestarsi la secrezione nell'altro.

In seguito il Van Swieten, lo Chopart, il Civiale (1), fecero menzione dell'anuria calcolosa riflessa e nell'istesso tempo rilevare le ottime condizioni del rene opposto a quello calcoloso.

Fu però il Merklen (2) che, nel 1881, studiando il meccanismo dell'anuria riflessa, parlò con una certa ampiezza dell'influenza del rene malato su quello dell'altro lato.

Gujon (3) attirò nuovamente l'attenzione su questo argomento nel 1892, studiando l'influenza della tensione intrarenale sulle funzioni del rene. Egli, basandosi su una serie di osservazioni cliniche, descrisse il riflesso reno-renale.

Anche Albarran (4) quasi contemporaneamente si fece difensore di questa maniera di patogenesi dell'anuria calcolosa.

Il Legueu (5) invece nel 1895 si mostrò avversario convinto della concezione del riflesso reno-renale e affermò che l'anuria calcolosa è sempre di origine meccanica.

Al I Congresso internazionale di urologia però modifica alquanto le sue idee. Ammette che il rene opposto a quello ostruito è capace ancora di funzionare, ma fa notare che il funzionamento non permette di concludere per la sua integrità. Il riflesso si esercita sempre sopra un terreno predisposto e la sua influenza non sarebbe così prolungata e manifesta se il rene non presentasse lesioni importanti. Tali idee conferma nel suo trattato di urologia apparso nel 1910, facendo notare che intendeva alludere alle lesioni anatomiche ordinariamente importanti, per le quali sotto minime influenze è possibile l'arresto della secrezione, quando nel 1895 scriveva che l'anurico è un individuo che la vigilia viveva con un sol rene.

Che il rene sul quale si esplica il riflesso inibitore sia spesso leggermente leso è un fatto ammesso generalmente quando si tratti di litiasi primitiva. Su questo fatto hanno richiamato per primi l'attenzione l'Albarran (6) ed il Gujon, il primo affermando che nei casi di anuria calcolosa si riscontrano sovente lesioni più o meno accentuate di nefrite diatesica, il secondo esprimendo il concetto che il rene dei litiasici è in condizioni più favorevoli per essere influenzato dal riflesso inibitore.

Il Poisson al Congresso di urologia del 1900 si mostrò favorevole a spiegare l'anuria riflessa per mezzo del riflesso reno-renale.

Il Watson nel 1904 afferma che fino a prova in contrario l'anuria può essere dovuta ad un semplice riflesso.

Favorevoli a questa interpretazione patogenetica sono anche l'Israël, il Casper, il Kreps, il Rowsing.

L'Achard al Congresso internazionale di urologia fa osservare che raramente

(1) *Traité des malad. des voies urin.*
(2) Tesi di Parigi, 1881.
(3) Ann. des org. gén.-urin., 1892.
(4) Tesi di Parigi, 1889.
(5) Ann. des org. génito-urinaires, 1895, pag. 865.
(6) *Trattato di chirurgia* di Le Dentu e Delbet.

si rinviene calcoli in tutti e due gli ureteri in modo che l'anuria sia dovuta a ragione meccanica; l'Uteau ne cita 15 osservazioni. Più spesso il rene dell'altro lato a quello ostruito è alterato, atrofico, profondamente leso dalla litiasi, ma che eccezionalmente trovasi sano o poco alterato: in questi casi l'anuria si stabilisce per l'azione riflessa.

Ordinariamente a monte dal punto ostruito l'uretere, il bacinetto mostransi completamente vuoti, così pure alcuna traccia di secrezione riscontrasi nel rene sul quale si esercita l'inibizione riflessa. Si tratta di anuria vera, secretoria per completa soppressione della funzione renale. Perchè questo fatto si verifichi è necessario che l'occlusione di un uretere avvenga bruscamente, poichè nel caso che la ostruzione si produca in maniera lenta e progressiva non si ha più soppressione della secrezione, ma ritenzione renale, perchè l'uretere, il bacinetto, il rene si lasciano lentamente distendere, mentre tale distensione non si verifica nel primo caso.

Che un rene completamente normale, capace di perfetta funzione è suscettibile di lasciarsi inibire per via riflessa, è dimostrato dai casi nei quali non esiste litiasi renale e l'occlusione di un uretere è determinata da altra ragione.

Voglio riferire due casi clinici, vere esperienze, esistenti in letteratura; uno appartiene al dott. Eliot (1) e l'altro ci occorse nella Clinica chirurgica di Messina e venne illustrato dal compianto prof. Betagh.

I caso (Eliot). — Malato affetto da sarcoma del rene sinistro.

La funzionalità di questo rene era completamente abolita, di tanto in tanto dava sangue.

L'altro rene funzionava perfettamente, come aveva dimostrato il cateterismo ureterale eseguito due volte e le prove della poliuria sperimentale e della glicosuria florizinica.

Durante un'ematuria un coagulo oblitera l'uretere del rene malato. Crisi di anuria di 18 ore, che cessa dopo l'espulsione di un grumo sanguigno riproducente la forma dell'uretere.

II caso (Betagh). — Donna di 42 anni con carcinoma uterino. L'esame accurato dell'urina aveva dimostrato la perfetta integrità anatomica e funzionale dei reni.

Venne operata d'isterectomia vaginale col sistema del capitombolo. Alcune pinze vengono lasciate a permanenza sui legamenti larghi.

Anuria completa per 30 ore, la quale cessa appena tolte le pinze.

La patogenesi dell'anuria in questo caso devesi attribuire ad azione riflessa.

A sinistra il legamento largo per il capitombolo dell'utero fu afferrato dall'alto in basso dalle pinze; in tale manovra si determinò deviazione dell'uretere e quindi ostruzione. Una lesione dell'uretere da pinzettamento fu esclusa dal decorso postoperativo.

Ricerche sperimentali sul cadavere dimostrarono essere conforme alla realtà il meccanismo patogenetico invocato.

Accenno adesso ai casi di anuria calcolosa riflessa esistenti in letteratura, nei quali è stata dimostrata l'integrità del rene inibito per via riflessa.

1. Bourgeois (*Union médicale*, 1856, p. 80).

Vecchio di 79 anni. Sofferente di coliche nefritiche a destra. In seguito all'ultima colica, anuria. Morte dopo 9 giorni.

All'autopsia si riscontra un calcolo sull'uretere destro a 6 cm. dal rene. Il tratto soprastante dell'uretere ed il bacinetto sono un po' dilatati. Il rene sinistro è perfettamente sano, l'uretere pervio in tutto il suo decorso e l'esame più attento non lascia scoprire traccia alcuna di processo infiammatorio.

---

(1) Eliot. Tesi di Parigi, 1910.

2. Godlee. (Società reale di medicina e di chirurgia di Londra, 25 marzo 1887).

Uomo di 31 anni, anurico da 8 giorni. Si punge il bacinetto del rene sinistro, che riscontrai vuoto. Due giorni dopo la secrezione urinaria si ristabilisce. Il malato però muore in 7ª giornata.

All'autopsia il rene destro è ridotto in una vasta sacca piena di pus da ostruzione calcolosa dell'uretere. Il rene sinistro presenta lievi traccie di nefrite.

3. Israel (*Berl. Klin. Wochenschr.*, 1893).

Donna di 62 anni sofferente di coliche renali a sinistra da 7 anni. Da 8 mesi attacchi giornalieri, in due mesi cinque volte anuria completa di 3 a 4 giorni e mezzo. I primi quattro accessi furono fatti terminare colla palpazione bimanuale sul rene sinistro; la quinta volta si dovette ricorrere ad un intervento cruento. Il bacinetto, che non è quasi dilatato, viene inciso sulla sua parete posteriore e si estrae un calcolo con 4 punte che penetravano nei calici. Si ripristina immediatamente la secrezione urinaria, la guarigione avviene senza incidenti e la funzione renale perfetta. L'emissione di urina normale dall'uretere del lato opposto fu constatata colla cistoscopia dal Nitze. Nessun dubbio che in questo caso l'arresto della funzione sia determinato per via riflessa.

4. Leonté. (XII Congresso francese di chirurgia 1898).

Ammalato in stato comatoso, anurico da 4 giorni. Coliche, nefrite a destra nell'anamnesi. Il rene destro infatti è voluminoso, sensibile.

Nefrostomia da questo lato. Il rene è molto congestionato, ed ingrossato. Nessun calcolo, uretere pervio fino alla vescica. Morte dopo 24 ore.

All'autopsia si trova il rene sinistro congestionato e un piccolo calcolo a metà del tragitto uretrale. Vescica vuota.

5. Bonmarito (*Gazzetta siciliana di medicina e chirurgia,* 1903).

Uomo di 50 anni. Nell'anamnesi coliche renali a sinistra. Anuria completa. Nefrostomia sinistra ed estrazione di un calcolo dal bacinetto. La secrezione si stabilisce subito da parte del rene nefrostomizzato; dal tubo a drenaggio posto vien fuori abbondante urina sanguinolenta.

Tre ore dopo l'altro operativo in vescica si raccoglie 750 cmc. di urina chiara, limpida, acida senza albumina, proveniente verosimilmente dall'altro rene.

6. Imbert (Congresso francese di Urologia, 1905).

Uomo di 37 anni. Crisi di coliche nefritiche a sinistra da sei mesi. Anurico da due giorni presenta il rene e l'uretere sinistro dolenti alla palpazione.

Cateterismo ureterale a sinistra. Vien fuori 4 cmc. di urina torbida, densa. In seguito la secrezione urinaria si ristabilisce regolarmente. L'indomani la sonda uretrale ha dato 400 gm. di urina assai colorata, la minzione spontanea circa 800 gm. di urina. Guarigione. In questo caso, dice l'Imbert, possibilmente l'ostruzione era data dalla poltiglia evacuata dalla sonda. Le urine che subito si raccolsero in vescica provenivano certamente dall'altro rene, il quale si trovava in stato di poter perfettamente funzionare e la secrezione era stata inibita per via riflessa.

7. Esterich (*Révista Balear de Ciencias médicas,* 1908).

Donna di 52 anni sofferente di coliche nefritiche a sinistra, che cedevano sempre in seguito all'espulsione di calcoli e di sabbia.

Anuria da 6 giorni. Tumefazione apprezzabilissima del rene sinistro. Cateterismo dell'uretere sinistro, che mostrasi perfettamente libero. Vien fuori a getto urina immediatamente.

L'indomani la secrezione del rene opposto era perfettamente ristabilita.

L'analisi separata dell'urina vescicale e dell'urina proveniente dalla sonda ureterale mostra che questa contiene cilindri mentre quella vescicale proveniente dal rene destro no. Fa notare che il tasso dell'urea è minore in questa che in quella.

8. Nicolich (primo Congresso intern. di Urologia, 1908).

Uomo di 40 anni. Da un anno dolori nella regione lombare destra senza che avessero il carattere di vere coliche. Anuria da quattro giorni. Al 6° giorno dall'inizio dell'anuria si pratica la nefrostomia destra. Esiste nel bacinetto un piccolo calcolo. Drenaggio del bacinetto. Nelle prime sei ore dopo l'intervento l'ammalato emette dall'uretra tre litri di urina limpida. Nell'istesso tempo un litro e mezzo di urina emorragica dal tubo a drenaggio. Guarigione.

9. Pappa. (*Tesi di Parigi*, 1908).
Uomo di 65 anni. Colica nefritica destra, anuria. Nefrostomia in 5ª giornata. Estrazione di un calcolo incuneato nel terzo superiore dell'uretere. Drenaggio del bacinetto.

La funzione urinaria si ristabilisce discretamente, però l'ammalato muore per progressivo esaurimento.

L'autopsia mostra che il rene destro è trasformato in una sacca purulenta. Il sinistro normale. Manca l'esame istologico.

10. Kreps (*Vratchevnaia Gazeta*: Pietroburgo 1909).
Uomo di 40 anni, già guarito per mezzo del cateterismo ureterale di un'anuria calcolosa datante da 2 giorni.

L'esame separato dell'urine in quest'occasione aveva mostrato che il rene opposto a quello ostruito funzionava normalmente. (Urine normali all'esame chimico e microscopico).

Dopo tre anni nuova crisi di anuria. Cateterismo dell'uretere destro, iniezione di acqua e glicerina, emissione di piccole concrezioni.

Ristabilitasi la funzione renale l'esame dell'urina fatto separatamente per i due reni mostra nuovamente che il rene sinistro secrega urina normale (esame istochimico e glicosuria florizinica).

Dei seguenti due casi inediti uno appartiene al compianto prof. D'Urso e l'altro è personale. Però ho potuto seguire anche diligentemente il primo perchè occorso nella clinica chirurgica di Messina, della quale sono aiuto.

11. Anuria calcolosa riflessa (inedito).
Uomo di 36 anni.
Il padre e un fratello sono gottosi.
Da parecchi anni è sofferente di coliche nefritiche a sinistra. Ha emesso ripetute volte renella e piccoli calcoli.
Da quattro giorni, in seguito a nuova colica, anuria completa.
La regione renale sinistra mostrasi notevolmente dolente. Il rene palpasi più grosso che normalmente. La vescica è vuota, il cateterismo dell'uretere sinistro riesce infruttuoso.

17 settembre 1907. Nefrostomia. La stessa sera dall'operazione si estraggono dalla vescica 90 cmc. di urina limpida, contenente tracce di albumina, nessun cilindro, qualche elemento di desquamazione della vescica. Al 2º giorno dall'atto operativo scompare l'albumina. La funzione renale si è ristabilita. Infatti si ha un tasso di urea di 17.24 ed il Δ è 1.6. L'urina che trovasi in vescica è verosimilmente l'urina del rene destro poichè solo dopo che si leva il tampone che si era posto sul rene sinistro per frenare l'intensa emorragia a nappo che si verificò durante l'atto operativo e che vien fuori un calcolo di urati del peso di 2 gm., l'urina diventa sanguinolenta, perchè a quella del rene destro si è aggiunta quella del rene sinistro.

Il 25 settembre, 8 giorni dopo l'atto operativo, la funzione renale è perfetta. Urine cmc. 1600, niente di anormale all'esame chimico e microscopico. Urea 21.264 ‰.

12. Uomo di 50 anni.
Anamnesi remota negativa.
Da sei mesi dolore al fianco sinistro, con esacerbazioni. Il dolore si faceva meno intenso dopo l'emissione di renella o di piccoli calcoletti.
È anurico da quattro giorni. Esiste lieve dolenzia al fianco sinistro ed un certo grado di difesa muscolare. La vescica è vuota.
Lo stato di agitazione, in cui si trova il malato e le condizioni dell'uretra e della vescica, per le ripetute prove di siringazione fatte, non permettono il cateterismo uretrale.
5 Ottobre 1909. Nefrostomia sinistra.
Il rene è ingrossato e molto congesto. In uno dei calici esiste un calcolo che si prolunga fino all'uretere. Viene estratto, è a superficie scabra, irregolare, costituito da urati e pesa gm. 2.30.
La mattina appresso ha una minzione spontanea di urina chiara, limpida, con tracce di albumina e qualche globulo rosso e bianco sul sedimento. Niente cilindri, urea 11.40 ‰. La fasciatura è inzuppata di urina.

Cambiata la medicatura e tolto il tampone renale in 24 ore vengono emessi spontaneamente cmc. 1800 di urina, contenente albumina ½ ‰, globuli rossi, globuli bianchi, qualche cilindro.

Dopo 10 giorni la funzione renale si è completamente ristabilita. Urine limpide, senza albumina con 20.14‰ di urea.

Non sangue, nè cilindri nel sedimento.

Anche in questo caso siamo in presenza di un'anuria calcolosa riflessa.

Il rene opposto a quello ostruito era normale come venne dimostrato dalla qualità dell'urina che in un primo tempo si raccolse in vescica.

Sono dunque 12 casi di anuria calcolosa nei quali lo stato del rene dell'altro lato all'ostruzione mostravasi sano o perfettamente funzionante e nei quali bisogna invocare il riflesso reno-renale come fattore patogenetico dell'anuria.

Da queste osservazioni cliniche deduco solamente la possibilità dell'anuria riflessa calcolosa per ostruzione di un solo uretere, essendo il rene opposto sano e perfettamente funzionante, senza per questo menomamente impugnare, quanto illustri clinici hanno affermato che quando si tratta di litiasi renale primitiva, tutte e due i reni non sono assolutamente sani, ma presentano lesioni più o meno accentuate di nefrite diatesica.

Il rene ammalato è più soggetto ad essere influenzato per via riflessa.

* * *

Ho cercato di dimostrare sperimentalmente la possibilità dell'inibizione riflessa in un rene normale e perfettamente funzionante.

È stato lo Spalitta che nel 1891 trattò per primo sperimentalmente la quistione dell'anuria riflessa (1).

Praticò su 7 cani la legatura di uno dei due ureteri a breve distanza dal bacinetto e osservò in tre casi anuria completa; una volta per 36 ore, un'altra per 47 ore, una terza tre giorni. Alla crisi di anuria successe un'abbondante poliuria.

Il Tuffier nel suo « Studio sperimentale sulla chirurgia del rene » riferisce di aver osservato anuria completa per due giorni in seguito a legatura dello uretere.

Nel 1895 il Donnadieu (2) ripetendo la legatura unilaterale dell'uretere nei conigli, osservò solamente anuria di qualche ora, mai arresto prolungato della secrezione urinaria.

Nel 1901 il Goetz (3) ha istituito delle esperienze sull'anuria riflessa. Cercò di vedere se l'aumento della pressione intrarenale da un lato potesse esercitare azione riflessa sul rene del lato opposto.

Egli isolando i due ureteri nei cani e iniettando una soluzione di cloruro di sodio al 4 % in un uretere verso il rene ha assistito alla diminuzione di secrezione proveniente dall'altro rene.

Per altro in 12 esperienze egli ne ha solo tre positive ed in una di esse la diminuzione della secrezione urinaria è venuta in seguito non all'iniezione, ma alla semplice chiusura dell'uretere.

Conclude coll'affermare in base alle sue esperienze, dove la pressione veniva segnata con un manometro, che è un certo grado di aumento di essa che produce l'azione riflessa.

---

(1) *Anuria riflessa.* Sicilia Medica, 1891, n. 1.

(2) *De l'anurie calculeuse et de son traitement chirurgical.* Tesi di Bordeaux, 1895.

(3) Deutche med. Wochenschrift, 1901, p. 254.

Io ho voluto mettermi nelle condizioni più naturali d'esperimento producendo artificialmente l'ostruzione calcolosa di un uretere nei cani e vederne gli effetti, giudicando *a priori* che la presenza di un corpo estraneo nell'uretere avesse una certa influenza sul meccanismo dell'inibizione riflessa e che perciò non fosse un coefficiente da trascurare.

È con questi intendimenti che ho praticato una prima serie d'esperienze.

Conoscendo che molto facilmente nei cani normali si riscontrano lesioni renali più o meno accentuate, ho avuto sempre cura di scegliere animali giovani e di fare un accurato esame dell'urina prima di iniziare l'esperienza.

D'altra parte non mi era possibile ricorrere ai conigli, poichè mai abilità e perfezionamento di tecnica per la piccolezza degli organi avrebbero dato risultato positivo.

Ecco in succinto il protocollo delle esperienze.

ESPERIENZA I. — Cane fulvo da pastore del peso di kgm. 9.700.

Esame di urina praticato avanti l'atto operativo.

Quantità cmc. 530. R. acida, traccie di albumina, assenza di elementi patologici all'esame del sedimento. Urea 9.96 ‰.

10 gennaio 1910. — Praticata l'iniezione di 4 cgm. di morfina si mette allo scoperto il rene destro e il primo tratto dell'uretere con un'incisione lombo-addominale.

L'atto operativo si svolge sempre extraperitoneale.

Incisione longitudinale dell'uretere a circa 2 cm. dal bacinetto per un cm. Due anse di sottilissimo filo vengono passate ai due margini della parete ureterale. Con una pinzetta a branche sottili viene introdotto dentro un frammentino di pietra calcare, alla quale era stata data forma olivare e viene spinta in alto quasi fino al bacinetto. Sutura della breccia ureterale con due piani di punti alla Lambert, adoperando sottilissimi aghi da ricamo. La sutura porta una stenosi del tratto ureterale inciso, circostanza questa che giudico favorevole all'esperimento, poichè si ha così una difficoltà alla progressione del calcolo e quindi all'espulsione per le vie naturali.

Sutura a strati della incisione lasciando un piccolo drenaggio di garza. Si svuota la vescica e si pone l'animale in apparecchio adatto a raccogliere le urine nel caso di minzione spontanea.

11 gennaio. — Non ha urinato spontaneamente e nessuna goccia di urina si estrae col cateterismo. Oltre al latte che beve fin da qualche ora dopo l'atto operativo viene somministrata un po' di minestra.

12. L'animale è in buonissime condizioni generali, non ha urinato, nè urina si estrae col cateterismo dalla vescica. Beve con avidità il latte e mangia volentieri.

13. — Anche oggi nessuna goccia d'urina. Si toglie il drenaggio di garza essendo la ferita completamente asciutta ed asettica.

14. — Col cateterismo si estraggono 160 cmc. di urina, contenenti albumina 0.50 %. Urea gm. 7.68 ‰.

Nessun cilindro o elementi renali nel sedimento.

15. — Urine 240 cmc. nelle 24 ore. Urea 7.68 ‰.

Albumina ¼ ‰. Nulla di notevole nel sedimento.

In seguito la funzione urinaria si va man mano ristabilendo, finchè il 20 genn. la quantità di urina è 500 cmc. con traccie di albumina come prima dell'atto operativo.

L'animale è sacrificato il 20 febbraio dopo 40 giorni.

Il rene destro presenta evidente idronefrosi per ostruzione dell'uretere nel punto suturato, ove si è arrestato il calcolo, pesa gm. 180. Il rene sinistro è di apparenza normale, al taglio la sostanza corticale e midollare è nettamente delimitata, pesa 55 gm. ed è in stato di ipertrofia compensatrice.

ESPERIENZA II. — Cane bianco e nero del peso di 15 kgm.

Esame delle urine: Quantità 600 cmc. Urea gr. 11.52 ‰. Assenza d'albumina e d'altri principî patologici.

15 gennaio 1910. — Atto operativo come nel caso precedente. Siringazione subito dopo l'operazione.

16. — Non ha urinato e la vescica è vuota.
17. — Persiste l'anuria, l'animale è svelto e si nutre abbondantemente.
18. — Continua anuria completa, l'animale è un po' depresso, beve però molto volentieri il latte.
19. — Non minzione spontanea, nè urina in vescica, stato generale discreto, manca però l'animale di vivacità, non vuol mangiare, ma beve il latte. Condizioni della ferita ottime.
20. — Ha urinato spontaneamente 80 cmc. di urina, contenente traccie di albumina, con 7.68 °/₀₀ di urea.
Niente di anormale nel sedimento.
21. — Urine 140 cmc. con traccie di albumina e 9.96 % di urea.
22. — Urine 280 cmc. con traccie di albumina e 9.96 °/₀₀ di urea.
La quantità dell'urina va sempre crescendo finchè il 31 gennaio è di 650 cmc. con lievi traccie di albumina e l'11.52 °/₀₀ di urea.
L'animale viene sacrificato il 31 maggio cioè 4 mesi e mezzo dopo l'atto operativo.
Il rene destro è cambiato in una grossa sacca idronefrotica del peso di 210 gm., il rene sinistro aumentato di volume in stato di ipertrofia compensatrice senza lesioni apprezzabili e del peso di gm. 58.

ESPERIENZA III. — Grosso cane bianco del peso di kgm. 10.400.
L'esame delle urine prima dell'atto operativo svela solo lievi traccie di albumina. Quantità 420 cmc. Urea 10.24 °/₀₀.
15 febbraio 1910. — Atto operativo come nei casi precedenti.
Il giorno appresso si trova la fasciatura imbevuta d'urina, segno che la sutura non ha tenuto.
L'animale muore il 18, dopo tre giorni dall'atto operativo, avendo emesso solo 200 cmc. di urina in 3 giorni. Si ha quindi oliguria da parte del rene sinistro, inoltre si constata diminuzione del tasso di urea a 7.68 °/₀₀. L'animale muore la sera del 18 per infezione della ferita.
L'autopsia mostra che l'occlusione ureterale è stata incompleta, perchè la sutura non ha tenuto completamente. Esiste dilatazione della pelvi, dei calici e ritenzione renale. Il rene sinistro è congesto, del resto la sostanza midollare e quella corticale sono bene delimitabili, la capsula si distacca facilmente.

ESPERIENZA IV. — Cagnetta giovane, fulva, del peso di kgm. 6.
Urine normali, quantità cmc. 340. Urea 11.52 °/₀₀.
15 novembre 1910. — Operazione come nei casi precedenti. Essendo state le labbra della ferita ureterale molto contuse nei tentativi d'introduzione della pietruzza e in considerazione della piccolezza dell'organo, invece della sutura si fa la legatura dell'uretere al disotto del calcolo in vicinanza della pelvi.
L'animale è stato completamente anurico fino alla mattina del 20, in cui si estrassero col cateterismo 50 gm. di urina contenente il 9.96 °/₀₀ di urea e tracce di albumina.
Il 21 l'animale ha urinato 100 cmc., il 22, 180. L'aumento della quantità delle urine è stato progressivo finchè il 28 è di 320.
Niente albumina, urea 11.52 %, nulla di notevole all'esame microscopico del sedimento.
L'animale fu sacrificato il 15 giugno. Anche qui si constata idronefrosi destra e ipertrofia funzionale del rene sinistro, peso gm. 26.

ESPERIENZA V. — Cane da pastore nero di kgm. 10.800.
Traccie di albumina all'esame delle urine, che sono in quantità di 600 cmc., e contengono il 10.24 °/₀₀ di urea.
20 novembre 1910. — Atto operativo come nel caso 1°.
Si determina anuria per 48 ore. Al 3° giorno urina spontaneamente 200 cmc. di urina contenente albumina 0.50 % e il 7.68 °/₀₀ d'urea.
In seguito la funzione urinaria si ristabilisce rapidamente in modo che il 28 l'esame dell'urina dà i seguenti risultati:
Quantità 540 cmc., traccie di albumina, urea 10 °/₀₀.
Nulla di notevole all'esame microscopico del sedimento.
L'animale viene sacrificato il 1° giugno, 100 giorni dopo l'atto operativo. Riscon-

trasi idronefrosi destra abbastanza pronunziata del peso di 200 gm., ipertrofia funzionale a sinistra (rene del peso di gr. 35 senza lesioni anatomiche di sorta).

ESPERIENZA VI. — Cagna del peso di kgm. 14.

Esame delle urine:

Traccie di albumina, quantità 600 cmc., urea 10.24 °/₀₀.

1° marzo 1910. — Atto operativo come nell'esperienza 4ª.

Si determina anuria fino al 4 mattina. Verso sera l'animale urina cmc. di urina contenente albumina 0.50 °/₀₀ e urea nella proporzione di 7.68 °/₀₀.

5. —	Urine in quantità di cmc.	250.	Albumina	0.50 °/₀₀.	Urea	7.66 °/₀₀
6. —	Id.	Id.	» 250	»	0.50 °/₀₀	»	7.68 °/₀₀
7. —	Id.	Id.	» 300	»	traccie	»	9.96 °/₀₀
8. —	Id.	Id.	» 350	»	traccie	»	10.24 °/₀₀
9. —	Id.	Id.	» 420	»	traccie	»	10.24 °/₀₀
10. —	Id.	Id.	» 500	»	traccie	»	10.24 °/₀₀

L'animale viene ucciso il 1° giugno, tre mesi dall'atto operativo.

Anche qui riscontransi fatti d'idronefrosi a destra con aumento di volume del rene sinistro, senza che esso presenti alcuna modificazione anatomo-patologica.

In una seconda serie d'esperienze mi sono servito della paraffina per produrre l'ostruzione dell'uretere, in tre casi della paraffina contenente in sospensione sottile polvere di pomice.

ESPERIENZA VII. — Cane gialletto, di lungo pelo, del peso di kgm. 7.200.

Esame dell'urina avanti l'atto operativo:

Quantità 300 cmc. senza albumina, nè altri elementi patologici. Urea 11.52 °/₀₀.

3 marzo 1911. — Incisione lombo-addominale destra.

L'atto operativo si compie tutto extraperitoneale.

Si passa un laccio sull'uretere dopo averlo isolato ma senza stringerlo; piccolissima incisione, introduzione di un ago-cannula smusso e iniezione di paraffina liquida sino a distendere alquanto la pelvi. Si stringe il laccio al disopra della piccola ferita ureterica. Sutura a strati dell'incisione, lasciando sempre un piccolo drenaggio di garza.

4-5-6 marzo. — Anuria completa.

Il 7 si raccolgono 90 cmc. di urina contenente traccie di albumina e urea nella proporzione del 9.96 °/₀₀.

8. —	Quantità cmc. 120.	Albumina	traccie.	Urea	9.96 °/₀₀
9. —	»	150	»	traccie	»	Id.
10 —	»	200	»	traccie	»	Id.
11. —	»	200	»	assente	»	10.24 °/₀₀
12. —	»	260	»	assente	»	10.24 °/₀₀

L'animale viene sacrificato il 18 aprile dopo 45 giorni dall'atto operativo.

Anche in questo caso esiste dilatazione della pelvi, dei calici, con ritenzione renale. Il rene pesa gm. 90.

Il rene sinistro ipertrofico, ma anatomicamente sano, pesa gm. 28.

ESPERIENZA VIII. — Cagna giovane del peso di kgm. 8.

Analisi delle urine avanti l'atto operativo:

Assenza di albumina, quantità 340 cmc., urea 9.96 °/₀₀.

10 marzo 1910. — Atto operativo come nell'esperienza precedente. Iniezione di paraffina con polvere di pomice.

Morte in 3ª giornata in completa anuria.

L'autopsia mostra come debba probabilmente ascriversi ad uremia la *causa mortis*: infatti nessun accenno ad infezione della ferita, edema polmonare, congestione epatica, cuore dilatato.

Il rene operato presenta accenno ad uronefrosi, infatti è aumentato di volume, più succulento, la pelvi ed i calici sono alquanto dilatati e ripieni di paraffina. Al taglio la sostanza midollare è compressa dalla paraffina ma fra questa ed il parenchima renale esiste un po' di liquido, che imbibisce tutta la sostanza midollare.

Il rene sinistro è aumentato di volume e di consistenza, di colorito rosso-bluastro, pesa gm. 32.

Al taglio notevoli fatti congestizii, però è ancora delimitabile la sostanza corticale dalla midollare e la capsula si stacca facilmente.

ESPERIENZA IX. — Cane fulvo di lungo pelo del peso di kgm. 1.500.
Analisi delle urine: Quantità 330, traccie di albumina, urea 9.96 $^{0}/_{00}$.
20 marzo. — Operazione come nel caso precedente. Iniezione di paraffina sola.
In 2ª giornata 230 cmc di urina con albumina 0.50 $^{0}/_{00}$ e urea 7.68 $^{0}/_{00}$. Qualche emazia e qualche globulo bianco nel sedimento.

24 marzo. —	Quantità cmc. 250.	Albumina 0.50 $^{0}/_{00}$.	Urea 7.68 $^{0}/_{00}$
25 »	Id. » 250	» 0.50 $^{0}/_{00}$	» 7.68 $^{0}/_{00}$
26 »	Id. » 300	» traccie	» 9.96 $^{0}/_{00}$
27 »	Id. » 300	» traccie	» 9.96 $^{0}/_{00}$
28 »	Id. » 300	» traccie	» 9.96 $^{0}/_{00}$

L'aninale viene sacrificato dopo 20 giorni.
A destra dilatazione dei calici e della pelvi, rene ingrossato, al taglio riscontrasi incipiente idronefrosi; rene sinistro aumentato di volume, ma normale, peso gm. 25.

ESPERIENZA X. — Cane giovane del peso di kgm. 8.300.
Analisi delle urine: Quantità 380 cmc., assenza di albumina, urea 10.24 $^{0}/_{00}$.
20 marzo. — Atto operativo come nei casi precedenti.
22 marzo. — Col cateterismo si estraggono 120 cmc. di urina, contenenti traccie di albumina e 8.24 $^{0}/_{00}$ di urea.
La funzione urinaria in 5ª giornata è completamente ristabilita.
L'animale viene ucciso dopo 20 giorni. Reperto identico al caso precedente. Il rene sinistro pesa gm. 34.

ESPERIENZA XI. — Cane adulto del peso di kgm. 7.400.
Analisi delle urine: Quantità 300 cmc., assenza di albumina, urea 10.24 $^{0}/_{00}$.
24 marzo 1910. Uguale tecnica operatoria, iniezione di paraffina e polvere di pomice.
25. Urina 180 cmc. con ½ $^{0}/_{00}$ di albumina e 7.68 $^{0}/_{00}$ di urea.
28. Quantità 230 cmc., albumina ¼ % urea 7.68 $^{0}/_{00}$.
30. Quantità 300 cmc., albumina tracce, urea 9.96 $^{0}/_{00}$.
L'animale viene sacrificato dopo 40 giorni dall'atto operativo.
Rene destro idronefrotico, sinistro ipertrofico, peso gm 25.

ESPERIENZA XII. — Cane adulto del peso di kgm. 12.500
Analisi delle urine: Quantità 410 cmc., tracce di albumina, urea 10.24 $^{0}/_{00}$.
24 marzo 1910. Atto operativo come nel caso precedente.
Anuria completa.
L'animale viene sacrificato dopo 15 ore.
Rene destro congesto ed edematoso, sinistro aumentato di volume ed assai congesto.

* * *

Come chiaramente risulta dal protocollo è più probativa la prima serie di esperienze; infatti mi è riuscito di determinare anuria completa da ostruzione in un rene, riflessa nell'altro per cinque giorni in due casi, per tre in altri due e per due in uno. In ogni caso si trattava di animali con reni normali.

La presenza di tracce di albumina è nel cane un reperto molto frequente senza che esistano alterazioni renali apprezzabili. In ogni caso fu praticato l'esame chimico e microscopico delle urine avanti di iniziare l'esperienza, perchè nel cane frequentemente si trovano lesioni renali più o meno accentuate, per escludere quegli animali che si fossero mostrati non adatti ad esperienze dimostrative. Nella seconda serie di esperimenti in due casi si ebbe anuria per tre giorni, in un altro pure per tre giorni, ma seguì la morte dell'animale molto probabilmente per uremia a giudicare dal reperto necroscopico.

In un quarto animale l'anuria si manifestò solo per 40 ore, in un caso non si manifestò affatto. A che attribuire questo reperto alquanto differente? Credo che bisogna trovare la spiegazione nel fatto che la paraffina che occorre iniettare ad una certa temperatura perchè non si solidifichi nell'ago, induce sugli elementi renali tali alterazioni per le quali si determina più precocemente una diminuzione di pressione renale che dà l'idronefrosi e fa cessare il riflesso inibitore.

Il rene ostruito non segrega più urina perchè aumenta notevolmente la pressione intrarenale ed anche perchè subisce un'azione inibitoria riflessa.

Quando per la distensione dei tessuti, che sempre più o meno accentuata si ha nella seconda serie delle nostre esperienze per azione meccanica, come per la diminuzione di tono di essi determinata dall'insulto termico, l'aumento della pressione intrarenale cessa più rapidamente, ecco che meno duratura e meno spiccata si manifesta l'azione inibitrice sull'organo del lato opposto. Degna di nota è la diminuzione del tasso di urea nell'urina che viene segregata subito dopo che ceduto il riflesso si comincia a ripristinare la funzione renale. Questo reperto constatato clinicamente credo debba essere messo in rapporto alle alterazioni transitorie che si determinano sul rene per il disturbo circolatorio in conseguenza del riflesso inibitore, disturbo circolatorio che abbiamo ben potuto apprezzare nelle esperienze 8 e 12. Credo perciò che non sia perfettamente corrispondente alla realtà diagnosticare alterazioni preesistenti renali in base a un basso tasso di urea nell'urina che si raccoglie dal rene inibito per via riflessa quando si ripristina la funzione. La diminuzione dell'urea spesso indica solo un'insufficienza funzionale transitoria dell'organo e non è in rapporto ad alterazioni anatomiche e persistenti.

Quale è la via per la quale si produce il riflesso inibitore?

È impossibile rispondere in maniera assoluta.

Un fatto è evidente; il rene anurico è sempre congestionato, violaceo e sanguina abbondantemente quando viene inciso.

Tale disturbo circolatorio è dovuto molto verosimilmente a spasmo dei nervi vasomotori.

L'esistenza di nervi vasomotori per il rene è universalmente ammessa e dimostrata.

Le antiche esperienze del Vulpian (1) provano l'esistenza di filetti vasomotori nei rami dello splancnico, quelle di Arthand e di Butte (2) ammettono l'esistenza di altre fibre sul tronco del pneumagastrico. Il Masius (3) conferma l'azione vasocostrittrice del vago ed il Boeri (4) ed il Rossi (5) gli riconoscono un'influenza inibitoria e trofica sul rene.

L'Eckard (6) provò che la stimolazione del plesso renale fa diminuire la secrezione dell'urina.

Il corpo estraneo agisce da stimolo sui filetti nervosi che lo circondano per cui si determina spasmo dei vaso-costrittori del rene ostruito, aumento della pressione

(1) *Leçons sur l'app. vaso moteur.*
(2) Arch. de physiol., 1890, n. 2.
(3) Bulletin de l'Acad. Royale de Belgique, t. XVI, n. 7, 1888.
(4) Rivista medica, 1896.
(5) Arte medica, 10 dic. 1899.
(6) Arch. de Virchow, 1888.

intrarenale, e per via riflessa tali fatti si manifestano nell'organo opposto, quindi anuria.

Anche la clinica in maniera evidente ha dimostrato che la presenza d'un corpo estraneo nell'uretere fa alle volte istantaneamente arrestare la secrezione urinaria.

L'Albarran (1) ha constatato che molte volte introducendo un catetere nell'uretere a scopo diagnostico si arresta per qualche tempo (fino a 35 minuti) la secrezione in tutti e due i reni.

Credo perciò potere stabilire che il riflesso inibitorio per ostruzione di un uretere, che determina nel rene dal lato opposto soppressione della funzione, può manifestarsi anche quando l'organo è normalmente funzionante, senza alterazioni anatomiche apprezzabili.

Con questa affermazione non intendo infirmare quanto la clinica ha sancito, che più frequentemente anche nel rene opposto a quello ostruito riscontransi alterazioni più o meno accentuate, per le quali più facilmente l'inibizione riflessa si stabilisce e più tenacemente persiste.

La resistenza del rene nei litisiaci è diminuita, il potere antitossico di esso depresso come ha dimostrato il Süner (2); perciò l'organo non è in grado di neutralizzare le sostanze nocive, esistenti in circolo, le quali a loro volta esercitano un'azione inibitrice sulla secrezione urinaria.

Al prof. Durante che mi ha dato affettuosa ospitalità nel suo Istituto chirurgico e mi è stato largo di consigli, l'espressione dell'animo mio grato.

V.

POLICLINICO UMBERTO I - SECONDO PADIGLIONE
diretto dal chirurgo primario TITO FERRETTI

Contributo alla conoscenza di alcuni tumori rari del peritoneo

per il dott. PIETRO SABELLA.

Lo studio dei tumori addominali ha sempre destato vivissimo interesse clinico ed anatomo-patologico. Fin dai tempi più antichi della medicina ne fu considerata la grande importanza. A Benivieni da Firenze (sec. XV) vengono attribuite le prime descrizioni dei neoplasmi addominali. Dai tempi di Virchow in poi, anche questo capitolo della oncologia ha avuto un vasto incremento, specialmente per effetto della chirurgia moderna, che ha aperto facile adito nelle vie dell'addome agli interventi operatorî nelle affezioni dei visceri interni.

Ciò non pertanto, malgrado le numerose osservazioni e l'arricchirsi sempre maggiore della letteratura, l'oncologia del peritoneo ancora non ha ricevuto un assetto definitivo ed una interpretazione soddisfacente.

La rarità eccezionale di alcuni reperti addominali, la complessità istologica di altre forme di neoplasmi primitivi o secondarî delle grandi sierose, la frequente oscurità della loro patogenesi hanno influito ed influiscono a rendere non ben defi-

(1) Congresso internazionale di urologia, 1908.
(2) PY SÜNER. *La antitoxina renal.* Barcelona, 1907.

nito tale capitolo della patologia dell'addome; e oltre a ciò, l'interpretazione della natura e della patogenesi di alcuni tumori peritoneali è resa incerta dall'incertezza di opinioni fino a qualche tempo fa prevalsa sull'origine embrionale della sierosa peritoneale.

Sulla embriogenesi, sull'anatomia e fisiologia, e tanto meno sulla patologia del peritoneo, non ancora è stata detta l'ultima parola dalla scienza.

Nello studio dei neoplasmi, come in ogni altro capitolo di patologia, bisogna investigare e rintracciare negli stati anatomici e nel dinamismo della biologia normale di un dato organo, le ragioni prime, intrinseche, per le quali si origina in esso e si svolge e si compie un qualsiasi processo patologico.

Sul peritoneo, dicevamo, non possediamo un corredo di nozioni anatomiche e funzionali ben definite.

La questione dell'embriogenesi delle membrane endoteliali è stata lungamente studiata e discussa: due opinioni diametralmente opposte han sempre tenuto diviso il campo della discussione.

Ribbert e la sua scuola ritengono che gli endotelî siano di natura e di origine epiteliale; Borst, Kundrat ed altri ammettono sicura la loro natura connettivale, fondandosi anche sul fatto sperimentalmente constatato che dalle cellule endoteliali del peritoneo possono originarsi elementi connettivali indubbî. Il Borst nella peritonite sperimentale ha seguìto la trasformazione degli elementi pavimentosi endoteliali nelle cellule fisse connettivali delle aderenze flogistiche dei foglietti sierosi.

Più recentemente, il Guinard ha scritto che l'era delle discussioni relative all'origine blastodermica dell'endotelio celomatico è attualmente chiusa. Il peritoneo è la sierosa della cavità addomino-pelvica, e deriva direttamente dal foglietto mesodermico limitante il celoma. Il mesoderma si sdoppia in lamina fibroso-cutanea, che costituisce il peritoneo parietale, e lamina fibro-intestinale, che costituisce il peritoneo viscerale.

Al contrario, ancora oggi non esiste consenso completo di opinioni circa l'origine e l'interpretazione del cosiddetto *cancro delle sierose* e, in particolare, del cancro del peritoneo. Il Guinard in armonia ai concetti embriologici su riferiti, ritiene che il cosiddetto *cancro primitivo del peritoneo* si origina dal mesoderma, e si presenta sotto l'aspetto di *cancro del mesoderma* o *sarcoma*.

Il Bobbio invece, più recentemente, scrive che i cosiddetti endoteliomi delle membrane sierose (peritoneo e pleure) debbono essere ascritti ai tumori epiteliali.

A spiegare queste divergenze di opinioni, che hanno pure esse una loro base almeno apparentemente logica nei vari reperti istologici dei tumori maligni del peritoneo, di cui avremo ragione di occuparci con una certa larghezza, a noi pare giovi ricordare, in linea analogica, ciò che Lejars e Rubens hanno scritto in rapporto all'*endotelioma delle sierose articolari*.

Secondo questi autori la proliferazione dell'endotelio della sinoviale articolare può spiegare i caratteri istologici polimorfi del tumore. Difatti le cellule endoteliali della sinovia sono cellule connettivali differenziate in cellule di rivestimento, capaci di elaborare il muco della sinovia, e, come tali, sono suscettibili di subire una degenerazione neoplastica di natura connettivale. Ma esse, essendo inoltre cellule di rivestimento, possono, nel corso del processo neoplastico, continuare a svilupparsi

sotto l'aspetto di epitelî di rivestimento, cubici o cilindrici. Di più, se conservano in parte le loro proprietà funzionali, possono continuare ad elaborare il muco sinoviale.

In questa forma di sarcoma articolare primitivo, secondo gli AA., la proliferazione delle cellule neoplastiche dapprima dà luogo alla formazione di tubuli a tipo epiteliale; ma ben presto le cellule d'origine connettivale perdono il carattere di cellule di rivestimento, e conservano predominante il loro carattere originario di elementi connettivali, dando luogo alla formazione di tumori a struttura sarcomatosa.

Lo stesso si può pensare che avvenga a carico della sierosa peritoneale, anzi, a più forte ragione ciò si deve presumere, per la più alta differenziazione morfologica del suo endotelio.

Inoltre l'endotelio celomatico, secondo l'opinione di autorevoli embriologi (Waldeyer, Hertwig, Mathias-Duval), dà origine ad epitelî e ad organi epiteliali altamente differenziati, come l'ovaio ed il testicolo.

Un tessuto mesodermico così differenziato e dotato di così complesse attitudini formative fisiologiche, deve essere pure capace, almeno presumibilmente, di molteplici attitudini formative patologiche.

Il *cancro connettivale* del peritoneo, come dicono i Francesi, si presenta di un aspetto così differente da quello degli altri tipi di sarcoma, come l'endotelio delle sierose è lungamente differente dagli altri tessuti di origine mesodermica.

Robin dette il nome di epitelioma a questi tumori primitivi delle sierose da lui osservati nel peritoneo e nell'aracnoide, per la stretta rassomiglianza delle loro cellule pavimentose con le cellule epiteliali. Golgi poco più tardi diede ad essi denominazione più appropriata, col nome di endoteliomi.

La morfologia speciale, che spesso assumono le cellule degli endoteliomi delle sierose, e per cui esse si rassomigliano alle cellule epiteliomatose, ci dà ragione della confusione finora frequente circa l'interpretazione dei cosiddetti epiteliomi o cancri primitivi delle sierose.

Il cancro primitivo del peritoneo oramai si conviene dai più che si origina sempre dal foglietto del mesoderma, e però è di natura connettivale; e che finora è stato frequentemente ritenuto un neoplasma a struttura epiteliale, sia per le dottrine errate sulla embriogenesi della sierosa pleuro-peritoneale, sia per l'aspetto morfologico epiteliomatoso, che le cellule endoteliomatose possono presentare. Il vero epitelioma del peritoneo è sempre d'origine metastatica o è dovuto a propagazione diretta di un neoplasma epiteliale primitivo dei tessuti ed organi sottosierosi.

Ricordiamo poche nozioni sulla fisiologia del peritoneo, che serviranno in seguito alla illustrazione del nostro caso clinico.

Heidenhain nel 1894, in un primo lavoro su quest'argomento pubblicato nel *Pflüger's Archiv* sostenne doversi attribuire agli endotelî un'alta importanza funzionale, dimostrando che le cellule endoteliali di rivestimento, siano delle grandi cavità sierose, siano dei vasi sanguigni o linfatici, posseggono una spiccata proprietà secernente.

Heidenhain portò nuove prove a questa sua dottrina in altri lavori. Essa fu poi confermata da Hamburger, da Orlow, e dalla maggior parte degli autori, malgrado l'opinione contraria di Cohnstein.

La patologia è sempre la sussidiaria della scienza delle funzioni: essa ha portato

numerose prove a dimostrazione di questa proprietà funzionale secernente degli endotelî.

Gli endoteliomi possono presentare masse gelatinose, ialine, glicogeno e grasso: la presenza di tutte queste sostanze si può spiegare soltanto con la proprietà secernenti delle cellule endoteliali. Volkmann, nel suo lavoro sugli endoteliomi della parotide, ha dimostrato che gli endotelî possono secernere delle sostanze mucose o ialine, le quali, raccogliendosi in notevole quantità nel lume dei tubi cellulari, dànno origine alla formazione di cisti. Gli stessi fenomeni ha descritto il Wölfler nei suoi studî sulla tiroide.

Per il confluire di questi prodotti di secrezione, i tubi endoteliali diventano cavi, e le cellule che ne rivestono la superficie interna assumono forma cubica o cilindrica, dando luogo alla formazione di un tessuto neoplastico a tipo glandolare.

Dell'anatomia del peritoneo, ai fini del nostro lavoro, giova rilevare due particolari di struttura. In mezzo alle cellule endoteliali appiattite, a contorni poligonali, monostratificate, sono state descritte da Klein, Tourneux ed Hermann, qua e là, altre cellule più piccole rotondeggianti od ovalari, isolate od aggruppate: esse rappresentano una prima fase di sviluppo delle cellule endoteliali e costituiscono dei veri centri di proliferazione; e perciò sono state denominate *cellule germinative*. Esse possono germogliare, in condizioni fisiologiche, sia internamente verso la cavità sierosa, sia esternamente verso il tessuto connettivo sottoperitoneale: nel primo caso dànno luogo alla formazione di piccoli bottoni apparentemente epiteliali che sporgono sotto forma di piccoli villi o noduli; nel secondo caso, formano sulla superficie della sierosa dei piccoli avvallamenti ad imbuto o a dito di guanto, ai quali Ranvier ha dato il nome di *laghi* o di *lacune linfatiche*, che più numerosi si riscontrano sul peritoneo del centro frenico.

Secondo Ranvier, le cellule che ricoprono questi laghi o cisterne linfatiche, vanno considerate come cellule linfatiche, capaci mediante movimenti ameboidi di spostarsi e di penetrare nei vasi linfatici sottostanti.

Tourneux ed Hermann invece, considerando che queste cellule si continuano per gradazioni insensibili con le grandi cellule endoteliali circostanti, le ritengono cellule giovani destinate a sostituire le cellule endoteliali cadute in desquamazione. Cosicchè ciascun lago linfatico rappresenta un centro di proliferazione e di rinnovazione cellulare.

Un altro particolare anatomico degno di nota è quello che riguarda i vasi linfatici del peritoneo. Come è stato dimostrato da gran tempo (Klein, Reklinghausen, Ludwig, ecc.) il peritoneo possiede vasi linfatici propri, indipendentemente dai linfatici sottosierosi.

Bizzozero e Salvioli nel 1876 hanno poi dimostrato sul peritoneo diaframmatico, oltre la rete sottosierosa, una rete superficiale situata subito al disotto della membrana limitante, nello stesso stroma della sierosa, costituita da sottili lacune comunicanti tra di loro mediante esilissimi canalicoli linfatici. Dalla rete linfatica superficiale partono dei canalicoli che comunicano con la rete sottosierosa e poi sboccano nei gangli.

Premesse queste poche notizie preliminari sulla struttura e sulla funzione e sui tumori in genere del peritoneo, passiamo a riferire e ad illustrare un caso di una forma rarissima di tumore peritoneale. La grande importanza pratica e dottrinale

di simili neoplasmi del peritoneo ci viene ancora una volta dimostrata dal Ribbert nel suo recente trattato sui tumori. Il Ribbert, fondandosi ancora sull'incertezza della natura, origine e funzione degli endotelî, e anzitutto sulla provenienza non ben dimostrata di neoformazioni vere e proprie da queste cellule, viene alla conclusione che debbasi tener sempre aperta la critica e la discussione sul cosiddetto endotelioma.

E diciamo questo, non per anticipare o pregiudicare la diagnosi del nostro caso clinico, ma per rispecchiare nelle pagine della letteratura più recente lo stato attuale del difficile capitolo della patologia dei tumori addominali, e per derivarne motivo di importanza clinica diagnostica ed anatomo-patologica al caso in esame.

Storia clinica. — A... N..., di anni 45, da Loro Piceno, falegname.

Anamnesi. — Nel gentilizio nulla di notevole, che possa mettersi in rapporto con la infermità attuale del nostro paziente. Ha sempre lavorato; si è nutrito ed ha bevuto con parsimonia; modico fumatore.

All'età di 21 anno, polmonite lobare destra.

A 23 anni emigrò in America, dove contrasse ulceri veneree.

Nega lues, nega altre malattie costituzionali.

Ha vissuto in America fiino a pochi mesi fa, senza avere mai altre malattie: ha rimpatriato in Italia, per curarsi dell'infermità attuale.

Da circa due anni ha un'ernia inguino-scrotale destra, riducibile, dalla quale il nostro paziente non ha risentito mai fastidio alcuno. Ad essa però ha creduto di dovere attribuire alcune turbe delle funzioni gastro-enteriche, che da circa 10 mesi egli ha avvertito.

Aveva appetito conservato, ma incostante; frequentemente digestioni laboriose e ritardate, senso di peso e di gonfiore allo stomaco dopo i pasti, eruttazioni ripetute non acide. Mai aveva vomitato. Funzioni intestinali normali: mai melena.

Non ha avuto mai colorito itterico della pelle. Mai edemi agli arti inferiori nè altrove.

A Buenos Aires fu ricoverato nell'ospedale per l'operazione dell'ernia: quivi gli fu riscontrata presenza di versamento liquido libero nella cavità peritoneale. Gli fu praticato la paracentesi, e gli fu estratta scarsa quantità di liquido giallastro, alquanto denso.

Siccome l'addome continuava a gonfiarsi, e siccome, malgrado le cure, le sue condizioni generali lentamente deperivano sempre più, l'infermo volle rimpatriare per farsi curare in Italia.

Esame obbiettivo. — Condizioni di nutrizione generale spiccatamente scadute sviluppo scheletrico regolare, masse muscolari piuttosto flaccide e denutrite, pannicolo adiposo sottocutaneo scarso. Colorito della cute e delle mucose visibili notevolmente pallido.

Nodi linfatici normali.

Nulla a carico del sistema nervoso.

Organi toracici normali. Assenza di versamento liquido nelle pleure. Lieve dispnea. Respiro a tipo prevalentemente costale. La base della gabbia toracica si presenta notevolmente allargata.

Fegato: il margine inferiore è alquanto duro, non presenta irregolarità, si palpa sulla mammillare a circa 2 cm. dall'arcata costale, sulla linea mediana a circa 3 dita dall'apofisi ensiforme. Il margine superiore dell'aia di ottusità relativa del fegato arriva alla IV costola. La palpazione della regione epatica non provoca dolore.

Milza: anteriormente l'aia d'ottusità splenica si delimita all'ascellare anteriore; inferiormente si palpa a circa 2 cm. dall'arcata costale.

Addome: si presenta fortemente aumentato di volume, sporgente, con cicatrice ombelicale spianata, con scarso reticolo venoso sottocutaneo, sfiancato e cadente ai lati, ma non a vero tipo batraciano. La pelle del ventre è tesa, liscia con qualche smagliatura. La palpazione non suscita dolori, nè rivela la presenza di resistenze speciali. Alla palpazione si avverte la presenza di liquido nella cavità addominale, che sembra superficialmente fluttuante e tremulo. Alla palpazione combinata bimanuale non si riesce però a percepire un senso di fluttuazione netta, che non si ottiene

neppure cercando di riprodurre il fenomeno della trasmissione dell' onda liquida fluttuante a distanza.

Con la percussione non si riscontrano zone di ottusità assoluta: si ha riduzione notevole di suono nelle parti declivi e nelle sezioni inferiori dell'addome fino a tre dita al disopra dell'ombellico.

Facendo assumere posizioni differenti dall' infermo, la linea d'ottusità dell' addome non si sposta in maniera sensibile: soltanto la regione dell'ipogastrio si rende più proeminente e più tesa nella posizione assisa, per cui presenta una resistenza maggiore alla palpazione.

Nelle sezioni alte dell'addome, agli ipocondri, si riscontra sonorità timpanica esagerata.

Non pare che vi sia ectasia dello stomaco, nè alla percussione semplice, nè alla percussione ascoltata.

La palpazione e la percussione dell'addome, anche se praticate energicamente, non provocano nessun dolore.

Esplorazione del retto: assenza di emorroidi.

Assenza di edemi agli arti inferiori.

Esame della funzionalità gastrica, intestinale, epatica, pancreatica: nulla di patologico.

Durante il decorso di questa malattia, non avrebbe mai febbricitato. Nei giorni di degenza nell'ospedale, prima dell'intervento operativo, ha avuto sempre temperatura normale.

Cutireazione ed oftalmoreazione alla tubercolina: negative.

Esame delle urine:

Reazione acida.
Peso specifico 1018.
Albumina assente.
Zucchero assente.
Indacano tracce.
Urea: gm. 32 in 24 ore.
Cloruri abbondanti.
Urati abbondanti.
Solfati scarsi.
Urobilina presente.
Peptonuria in modica quantità.
Pigmenti biliari assenti.

Esame del sangue: nulla di anormale, se si eccettui un lieve grado di oligocromoemia.

Esame del succo gastrico: presenza di acido cloridrico, assenza di acido lattico.

Esame delle feci: nulla di patologico.

Levulosuria alimentare: non si determina, somministrando gm. 100 di levulosio all'infermo a stomaco digiuno.

Praticata la puntura esplorativa peritoneale, si estrae con difficoltà scarso liquido di colorito giallo-citrino, denso, vischioso, di consistenza sciropposa e in parte mucosa.

Si pratica la paracentesi con un grosso trequarti, ma anche questo si ostruisce subito. Si innesta l'apparecchio di Potain al trequarti, e ricorrendo ogni momento a vari artifizi per disostruire il sistema di tubi così combinato, si riesce ad aspirare circa 500 cmc. di liquido.

Esame del liquido ascitico:

1° *Esame fisico*. — Liquido di colorito giallo-ambra con riflessi verdastri, di odore leggermente alcalino, spesso, vischioso, filante. Lasciato a sè a lungo, non coagula, neanche dopo più giorni, ma si separa in una parte liquida e in una parte semisolida.

La parte semisolida si agglutina quasi, e col tempo pare si rapprenda raccogliendosi al centro del vaso e disponendosi a colonna verticale, circondata tutt'intorno dalla parte liquida o semiliquida, sciropposa, trasparente, più chiara. La parte semisolida è costituita come da lamelle sottili, irregolari, sfrangiate, piumose, commiste a fiocchi più o meno addensati e voluminosi: qua e là si distinguono piccoli nuclei di sostanza biancastra più densa, ai quali aderiscono e con essi si spostano

e nuotano addensamenti irregolari informi di sostanza fiocconosa: qualcuno di questi nuclei bianco-grigiastri presenta un punticino rosso, come un nucleo emorragico.

Qua e là sparse, strie sanguigne.

La colonna a contorni irregolari della sostanza semisolida, sospesa nel mezzo della parte liquida, assume l'apparenza come di sostanza fiocconosa bagnata e sfrangiata, galleggiante in un mezzo liquido.

La parte liquida ha densità sciropposa.

Separata dalla parte liquida, la parte semisolida assume l'aspetto di colla o, meglio, di gelatina frammentata, a grumi irregolari, di grandezza varia, in mezzo alla quale si distinguono piccole lamelle apparentemente fibrose, come cistiche.

2° *Esame microscopico*: eritrociti ben conservati in discreto numero, scarsi leucociti e in parte in degenerazione grassa, scarse cellule pavimentose isolate, raramente raggruppate, con protoplasma granuloso, nucleo bene evidente e di media grandezza; cristalli di acidi grassi.

3° *Esame chimico*:

Reazione leggermente alcalina.
Contenuto acquoso: circa 96 %.
Peso specifico 1035.
Cloruri abbondanti.
Fosfati assenti.
Pigmenti biliari assenti.
Albumina in scarsa quantità (circa l'1 ‰).
Globulina abbondante.
Peptoni in discreta quantità.
Mucina abbondante.
Pseudomucina assente.
Sostanze riducenti del tipo degli idrati di carbonio: assenti.

La grande importanza e difficoltà diagnostica del caso risultano evidenti dalla storia clinica succintamente riferita.

Si trattava dunque di un individuo adulto, che meno di un anno prima aveva cominciato ad avvertire vaghi disturbi funzionali dello stomaco e che, senza mai avere avuto ematemesi o melena, nè vomito di altri materiali, e pur avendo potuto costantemente nutrirsi di cibi indifferenti che digeriva senza gravi difficoltà, in circa dieci mesi di malattia, malgrado la tenuità dei sintomi subbiettivi, si era ridotto quasi in condizioni di cachessia.

Si trattava di un individuo che, di obiettivo, presentava soltanto un' ascite venuta avanti lentamente, senza mai procurare sensazioni dolorifiche al paziente, senza accompagnarsi con elevazioni febbrili della temperatura, nè con diarrea o con stipsi prolungate. Nessun precedente anamnestico vi era che potesse valere ad illuminare intorno all'origine e alla natura di tale versamento peritoneale.

Quest' individuo aveva il cuore sano; i suoi reni funzionavano come normalmente; la funzionalità della cellula epatica integra, normale la funzionalità del pancreas; nulla in favore dell' ipotesi di un qualsiasi ostacolo del circolo portale. Assenza di edemi degli arti inferiori, assenza di uno sviluppo esagerato del sistema venoso sottocutaneo delle pareti addominali.

Il semplice aspetto dello scarso materiale estratto con la puntura esplorativa doveva far escludere l'esistenza di un ostacolo del circolo linfatico del dotto toracico.

Tutto concorreva a fare escludere qualsiasi lesione organica dei visceri addominali e toracici.

La palpazione profonda dell'addome faceva escludere con grande probabilità la presenza di un tumore solido.

E allora di che origine, di che natura poteva essere l'ascite?

Con la percussione e con la palpazione bimanuale dell'addome, si avvertiva più il senso della spostabilità del versamento peritoneale, che non quello della vera fluttuazione. Non v'era trasmissione a distanza di un'onda liquida fluttuante dentro la cavità peritoneale.

Ciò corrispondeva perfettamente ai caratteri fisici del reperto della puntura esplorativa, che aveva dato esito ad un materiale liquido denso, vischioso, che con grande difficoltà attraversava il lume dell'ago esploratore.

Ma questo materiale era stato troppo scarso: e non se ne erano potute conoscere le proprietà chimiche.

La paracentesi poteva essere di grande ausilio alla diagnosi dell'ascite. E lo fu difatti. Abbiamo riferito in breve i risultati dell'esame fisico, chimico e microscopico del materiale ottenuto con la paracentesi.

Esso era costituito, abbiamo detto, da una sostanza semiliquida, trasparente, opalescente, vischiosa, filante, simile a sostanza colloide.

Di fronte alla tabella suesposta dei caratteri fisici, chimici e microscopici del materiale ascitico, è perfettamente ozioso declinarli uno per uno, esaminandoli nel loro rispettivo valore diagnostico differenziale in rapporto ai vari stati morbosi dell'organismo, capaci di determinare la formazione di un'ascite.

Questi caratteri, corroborati dai risultati dell' esame clinico, facevano subito escludere l'ipotesi di un versamento peritoneale d'origine cardiaca, epatica, peritonitica, come quella di un'ascite dovuta a stasi della porta, a stasi venosa generale, a rottura o stasi dei tronchi linfatici, a cachessia grave generale.

Tra i costituenti del materiale estratto con la paracentesi, vi erano delle sostanze altamente importanti, caratteristiche, e che meriteranno di essere esaminate in maniera particolare.

Dal semplice esame critico della sindrome clinica, si poteva già, per via d'esclusione, venir ad ammettere in linea di probabilità la diagnosi di tumore maligno del peritoneo.

In favore di tale concetto diagnostico deponeva il fatto, che tutte le altre affezioni organiche, capaci di determinare la formazione di un'ascite, dovevano escludersi in maniera assoluta, e, d'altra parte, la considerazione che nel cosiddetto cancro del peritoneo è quasi costante la presenza di un versamento peritoneale.

Secondo Cornil e Ranvier, il cancro del peritoneo s'accompagna sempre ad un certo grado di *peritonite*, caratterizzata da un versamento addominale citrino o emorragico più o meno abbondante.

Nel nostro caso faceva esitare nel formulare questa diagnosi il fatto che all'esame obiettivo mancava il reperto di un tumore addominale. Si poteva pensare però che il liquido ascitico così abbondante potesse mascherare la presenza di un neoplasma profondamente situato o, meglio, di numerosi noduli neoplastici primitivi o metastatici del peritoneo viscerale e parietale.

Contro quest'ultima circostanza stava il fatto della mancanza assoluta di qualsiasi reazione dolorosa della parete addominale, sia spontanea che provocata con la palpazione; dolorabilità, che non manca quasi mai in queste forme di neoplasie diffuse del peritoneo.

La composizione del liquido ascitico naturalmente ha molta importanza diagnostica.

Non ci fermeremo a ricordare i caratteri differenziali fra essudati e transudati endoperitonali, nè quelli dell'ascite chilosa o chiliforme, dell'ascite biliare, dell'ascite degli stati cachettici, ecc.

Diremo soltanto che dal punto di vista isto-patologico è interessante l'esame morfologico del liquido ascitico. I transudati, come la linfa, sono molto poveri di elementi morfologici (leucociti ed emazie), i quali invece caratterizzano per la loro abbondanza gli essudati.

La presenza di cellule grandi, pavimentose, a tipo epiteliale, nel liquido ascitico, sono per lo più caratteristiche dei tumori maligni (Terrillon).

Quénu, Foulis, Menetrier e molti altri hanno descritto questi elementi epiteliali liberi nel versamento peritoneale, i quali presentano, secondo le loro origini, diversi tipi cellulari più o meno alterati, con un nucleo centrale, circondato da numerose granulazioni.

Quinke, in un' importante pubblicazione intorno agli elementi cellulari degli essudati e transudati, scrive che soltanto la riunione di più cellule simili a tipo epiteliale in aggregati più o meno voluminosi permette di potere affermare con sicurezza che si tratta di cellule cancerose. Inoltre l'A. ritiene che queste cellule, a differenza delle semplici cellule endoteliali, presentano la reazione del glicogeno allo iodio.

Queste osservazioni sono state confermate da numerosi autori, in modo speciale da Unverricht. Le cellule granulose, vacuolizzate, epitelialiformi, non significano nulla se sono isolate, perchè possono rappresentare delle semplici cellule di rivestimento desquamate. Soltanto gli aggregati cellulari adunque possono essere ritenuti di natura cancerosa.

Queste forme di aggregati cellulari, sebbene in numero molto scarso, noi le abbiamo osservate, all'esame microscopico, nel liquido ascitico del caso nostro.

All'esame chimico, vi abbiamo riscontrato altri costituenti importanti.

Si è dimostrata una notevole quantità di peptone. Quale la sua origine?

Il liquido in esame era discretamente ricco in albumina. Noi sappiamo, secondo le moderne cognizioni di chimica fisiologica, che l'albumina può subire in determinate condizioni un processo di digestione, per cui ne risultano due sostanze chimicamente ben definite: l'albumose e il peptone. Questo processo proteolitico avviene sotto l'azione di speciali *enzimi pepsinici* o *tripsinici*, che son presenti nei succhi della digestione, o son fabbricati dai leucociti e dalle cellule fisse dei tessuti vivi.

Evidentemente, in seno al liquido ascitico, dove forse venivano versati prodotti di decomposizione cellulare dovuti a un qualsiasi processo regressivo dei tessuti malati, e dove pure eran contenuti e dimostrabili numerosi elementi cellulari di natura differente, doveva aver luogo un vero processo di digestione dell'albumina.

E ci pare logico porre in relazione con questi fenomeni, la presenza di una scarsa quantità di peptone dimostrata nelle urine del nostro infermo.

Attualmente si ammettono quattro forme di peptonuria e di albumosuria: la forma più frequente è la piogena, che si origina nei focolai purulenti dai prodotti di digestione delle cellule di pus; la forma ematogena, che deriva dalla dissoluzione

degli elementi cellulari del sangue nei vari stati emolitici; la forma enterogena nei processi ulcerativi dell'intestino; la forma tossica a patogenesi varia.

La peptonuria nel caso nostro era suscettibile di interpretazione varia: poteva supporsi la presenza di ulcerazioni del peritoneo attraverso le quali si riassorbisse il peptone esistente nel liquido ascitico; come pure poteva pensarsi all'esistenza di sostanze tossiche circolanti nel sangue capaci di determinare nei tessuti dell'organismo la digestione dell'albumina.

Inoltre nelle urine fu osservato un certo grado di urobilinuria.

È noto che a spiegare la genesi dell'urobilinuria vi sono varie teorie: la teoria intestinale, la teoria epatica, la teoria ematica, la teoria pigmentaria. Fra tutte queste, nel nostro caso era più ovvio attribuire il fenomeno dell'urobilinuria alla trasformazione diretta dell'emoglobina in urobilina nella cavità peritoneale, il cui contenuto ascitico presentava una discreta quantità di globuli rossi del sangue e, per le *nuances* del suo colorito, rendeva facile l'ipotesi della dissoluzione ematica in seno al liquido medesimo.

Di importanza maggiore era la presenza di mucina nel liquido ascitico. Questa nel caso in esame fu trovata in quantità molto abbondante. In varie circostanze patologiche i liquidi ascitici possono contenere sostanze mucoidi: e però la loro presenza non può dirsi patognomonica di uno speciale stato morboso.

Essi sono stati dimostrati quasi esclusivamente in molteplici forme neoplastiche del peritoneo. A prescindere di questi casi molto numerosi nella letteratura, esse sono state isolate dall'Hammarsten nella peritonite tubercolare, e nella cirrosi epatica luetica. In tre casi di cirrosi epatica sifilitica egli ha trovato due sostanze mucoidi: una mucinalbumosa, e una sostanza mucoide precipitabile dall'acido acetico.

Questi casi però sono veramente eccezionali, se non unici, nella letteratura. Molto più numerosi invece sono i casi di raccolte gelatinose endoperitoneali, in rapporto con neoplasmi del peritoneo.

Fra questi, vanno distinti i neoplasmi con degenerazione colloide, dai neoplasmi primitivi o secondari del peritoneo con veri e propri caratteri gelatinosi. Inoltre vi è il gruppo dei cosiddetti pseudomixomi della cavità addominale.

Nei trattati più recenti di Chirurgia e di Anatomia patologica dell'addome non si parla di queste forme di neoplasmi gelatinosi della sierosa peritoneale, o se ne fa un cenno fugacissimo. E rarissime sono le monografie recenti su tale argomento, condotte con esatto criterio di critica diagnostica e di interpretazione microscopica, delle quali si possa tener conto per la casistica e per il controllo nello studio del caso nostro.

La povertà estrema della letteratura su quest'argomento può spiegarsi soltanto se si pensi, che il cosiddetto cancro gelatinoso primitivo del peritoneo abbia subìto la medesima sorte, e sia stato confuso coi vari neoplasmi addominali colpiti da degenerazione colloide, la cui classificazione si basava esclusivamente sull'esame macroscopico. Perciò essi venivano variamente interpretati, e classificati ora fra i mixomi, ora fra i polipi mucosi e le cisti mucose del mesenterio, ecc.

Una prima descrizione del cancro gelatinoso del peritoneo ci fu data nel 1847 dal Cruveilhier, il quale lo ritenne di natura encefaloide e lo ascrisse fra le degenerazioni areolari e gelatiniformi.

Il Waldayer descrive certe forme di neoplasmi gelatinosi del peritoneo e li interpreta come angiosarcomi plessiformi.

Il Péan parla confusamente di una *malattia gelatinosa del peritoneo.*

Birch-Hirschfeld ammette che alcuni tumori gelatinosi debbano ritenersi di natura veramente sarcomatosa, contro l'opinione fin allora generale che essi fossero sempre dei carcinomi alveolari; ma ritiene però che altre forme gelatinose debbano interpretarsi come veri carcinomi gelatinosi, che egli chiama carcinomi cilindro-cellulari primitivi del peritoneo, e la cui origine fa risalire a germi embrionali dell'abbozzo intestinale, staccati ed aberranti dalla mucosa del tubo digerente.

Il Goldschmitt descrive un caso di carcinosi gelatinosa primitiva del peritoneo, cioè senza alcun neoplasma degli organi addominali o toracici.

Il caso descritto da Claude e Charles Levi, e quello del De Giovanni, ai tempi degli autori variamente interpretati per la povertà delle cognizioni sull'argomento, possono pure ritenersi veri carcinomi gelatinosi del peritoneo.

Il Guicciardi nel 1898 ha descritto accuratamente il reperto anatomo-patologico e microscopico di un altro caso di carcinosi primitiva del peritoneo.

Meno dimostrativo è il caso descritto recentemente dal Ruete e che fa l'impressione si sia trattato di un cancro peritoneale tutt'altro che primitivo. Anche il caso descritto da Nager con la denominazione di linfangioendotelioma cistico del peritoneo pare che sia, secondo Merkel e Ruete, uno pseudomixoma d'origine appendicolare.

Il Borst passa in rassegna i vari appellativi dati dai vari autori a questi tumori gelatinosi: papilloma mixomatoide, mixosarcoma cistico, plessiforme, teleangectasico angioma prolifero mucoso, ecc., e li classifica tutti con la definizione di peritelìomi alini, tra i quali egli annovera e riferisce il caso personale di tumore gelatinoso primitivo del peritoneo.

Il Tarozzi riferisce con molta cura e dettaglio un caso del cosiddetto cancro gelatinoso primitivo del peritoneo e, in base ai reperti anatomo-patologici ed istologici osservati, lo ascrive alla famiglia dei sarcomi di origine vascolare, da differenziarsi dal vero cancro gelatinoso infiltrante, propagatosi da un focolaio primitivo della mucosa del tubo digerente. Ritiene probabile che uguale origine e natura abbiano potuto avere almeno alcune delle forme già descritte come cancri gelatinosi primitivi del peritoneo.

Dicevamo che questi casi anche recentemente venivano confusi coi cancri gelatinosi secondari del peritoneo, e che perciò sono tuttora scarse le nostre conoscenze sulle forme primitive di questi tumori del peritoneo.

Aslanian, dopo una lunga disamina della letteratura sul cancro del peritoneo conclude che questo non è mai primitivo, ma è sempre secondario ai tumori maligni degli organi addominali.

(Continua).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C — L. Pozzi, resp.
(48)

Anno XVIII Roma, agosto 1911 Vol. XVIII-C. (fasc. 8)

IL POLICLINICO

SEZIONE CHIRURGICA

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA

DIRETTO DAL

Prof. FRANCESCO DURANTE

Direttore del Regio Istituto Chirurgico di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA
diretto dal prof. DOMENICO BIONDI

Il sistema delle "gitterfasern„ nella parete delle vene varicose

Ricerche anatomo-patologiche

del dott. GIOVANNI RAZZABONI, assistente e docente di patologia chirurgica.

Una fra le lesioni più comuni dei vasi venosi e di notevole importanza chirurgica, sopratutto per il grande numero e varietà di interventi proposti, è rappresentata dalle così dette varici o flebectasie che colpiscono più frequentemente le vene, in special modo quelle sottocutanee, degli arti inferiori, quelle emorroidarie, e il plesso spermatico nell'uomo: eccezionalmente sono state rinvenute ectasie venose agli arti superiori, al collo ed anche in organi cavi (esofago, stomaco, vescica, ecc.). Indipendentemente dalla sede, lo studio della patologia delle flebectasie presenta ancor oggi molti lati di grande interesse, per le innumerevoli incertezze che si hanno sulla etiologia, sulla patogenesi e sulla anatomia patologica minuta del processo flebectasico considerato in sè stesso, nei suoi vari stadî, ed ancora in relazione colle complicanze e gli esiti di esso: anzi, può dirsi esistere un'oscurità pressochè completa sulla natura intima del processo varicoso.

Per l'indole essenzialmente istopatologica di questo lavoro, credo non necessario di anche brevemente accennare alle varie teorie emesse dai diversi autori sulla etiologia e sulla patogenesi delle varici, in special modo degli arti inferiori; mentre ritengo indispensabile di riassumere le nozioni fondamentali che si hanno sulle fini alterazioni delle varici venose, e che pure stanno a dimostrare sussistere ancora moltissime questioni insolute.

Il primo che ha compiuto uno studio sistematico istologico delle vene flebectasiche è stato il Soboroff, il quale, servendosi dei metodi semplici di colorazione, allora in uso, degli elementi cellulari, ebbe a constatare che l'alterazione fondamentale prevalente era rappresentata da una ipertrofia, talora considerevole, delle fibre muscolari liscie della tunica media.

Però, accanto a questa alterazione, il Soboroff accenna pure ad una proliferazione del connettivo intermuscolare ed alla formazione di vegetazioni protundenti nel lume vasale, pur rimanendo l'intima assolutamente estranea al processo flebectasico. Anche Cornil descrive la tunica media come sede esclusiva del processo patologico, che fa però consistere più che altro in processi proliferativi del connettivo intermuscolare ed in particolare di quello degli strati più interni della tonaca media stessa: anche egli ritiene, come Soboroff, non avvenire alcuna compartecipazione dell'intima al processo varicoso.

Un altro autore, che ritiene essere la tunica media la sede primitiva della lesione, è l'Epstein, il quale ammette anzi che l'atrofia dell'elemento funzionante della media stessa rappresenti il cardine di tutto il processo e a cui sono subordinate le altre alterazioni che possono rinvenirsi nelle altre tuniche e segnatamente nell'intima. Per riguardo a quest'ultima, egli non ha osservato alcuna variazione evidente nelle piccole dilatazioni, mentre in quelle cospicue, oltre alle modificazioni di alto grado nella media, notasi pressochè costantemente una proliferazione del connettivo sottoendoteliare dell'intima, proliferazione che egli considera come di natura compensativa alla mesoflebite, applicando alle vene i concetti e le idee informative di Thoma per l'arteriosclerosi. Sommer, che ha fatto sulle varici uno studio di indole principalmente patogenetica, dà pure alla tonaca media una notevole importanza, ritenendo che tutto il quadro anatomico della vena varicosa debba in gran parte ricollegarsi ad una debolezza congenita della media stessa: l'intima interverrebbe al processo secondariamente e subordinatamente alle condizioni, in parte meccaniche, della media.

Schambacher, senza essere come Sommer così deciso sostenitore della parte precipua che la tonaca media prenderebbe, per speciali condizioni, a tutto il processo varicoso, ammette però che l'elemento congenito svolga una parte assolutamente preponderante nella evoluzione delle lesioni flebectasiche. Quindi i diversi reperti istologici che si ottengono coll'esame di vene variamente colpite non sarebbero, secondo questo autore, da interpretarsi come lesioni infiammatorie, ma piuttosto come l'espressione di una irregolare e difettosa disposizione congenita dei vari tessuti costituenti la parete venosa e in particolare dell'elemento elastico: con questo concetto egli crede di potere spiegare i reperti tanto variabili che possono ottenersi anche nei vari tratti di una medesima sezione vasale.

Quénu, in base all'esame istologico di varici emorroidarie non sede di complicazioni, osserva come le alterazioni venose offrano aspetti svariatissimi non soltanto a seconda che la parete sia ispessita o assottigliata, ma ancora nei vari tratti di una medesima sezione. L'ispessimento della parete può essere dato da un'iperplasia delle fibre muscolari liscie, ma molto spesso però l'elemento contrattile può essere del tutto scomparso: il più spesso peraltro la parete venosa appare in prevalenza costituita da connettivo coi caratteri di un connettivo embrionale, il quale sovente

protunde, sotto forma di vegetazioni, entro al lume vasale. Quando invece si ha un assottigliamento della parete venosa varicosa, allora si rileva che essa è ridotta ad una lamina sottilissima di tessuto fibroso: d'onde l'estrema facilità di dilatarsi ed anche di rompersi. In conclusione, il Quénu ammette trattarsi di un vero processo flebitico cronico, che si inizia con una ipertrofia delle pareti cui segue, per degenerazione degli elementi contrattili, l'atrofia e la sclerosi della parete vasale. Queste indagini, che nei loro risultati il Quénu crede ancora applicabili alle varici degli arti inferiori, hanno pure dimostrato un altro fatto di importanza considerevole: l'iniziarsi, cioè, delle lesioni nella tonaca intima e non nella media; sicchè la varice rappresenterebbe un processo di vera endoflebite cronica.

Anche Fischer, nelle sue ricerche intese più che altro a spiegare il significato intimo della flebosclerosi, parla di lesioni regressive considerevoli del tessuto elastico nelle pareti di vene varicose dilatate e assottigliate: d'altro canto egli avrebbe ancora osservato una notevole tendenza dell'elemento elastico alla neoformazione.

Hodara, nella varice venosa a parete ispessita, distingue due specie di ispessimenti dovuti ad un processo di ipertrofia, e cioè, un ispessimento interno ed uno esterno; a seconda che sia colpita l'endovena, oppure la media e l'avventizia insieme. Sotto l'aspetto istogenetico egli avrebbe osservato un'ipertrofia ed anche una iperplasia notevole dell'elemento elastico: però precocemente compaiono pure fenomeni regressivi e degenerativi che conducono, in ultima analisi, alla scomparsa e alla distruzione del tessuto elastico primitivamente resosi ipertrofico e iperplastico.

Un lieve aumento della trama elastica è stato pure notato da Ronchi nella dilatazione venosa semplice: egli ha pure osservato una leggera ipertrofia della media, e una proliferazione del connettivo intermuscolare, mentre l'intima e l'avventizia sembrano conservare una struttura apparentemente normale. Invece, nei gozzi varicosi, il Ronchi ha rilevato alterazioni gravissime, sopratutto nella media, la quale appare, in maniera più o meno completa, trasformata in connettivo fibroso, imprigionante residui di cellule muscolari.

Alterazioni pure molto considerevoli nella tunica media sono state rilevate da Kallemberger, che ha descritto abbondanti e spessi fasci connettivi nel tessuto intermuscolare, risultandone le fibro-cellule muscolari imprigionate e compresse. Egli inoltre ha pure rinvenuto numerose soluzioni di continuo della membrana elastica interna in vene minimamente alterate; sicchè egli crede che l'inizio di tutto il processo flebectasico evolva nell'endovena e più precisamente nella limitante interna, malgrado che, in una fase più avanzata, prevalgano le lesioni della media. Vignolo, in una serie di interessanti ricerche sulla fisiopatologia delle varici, ha pure notato una ipertrofia connettivale di tutte le tuniche, ma con notevole prevalenza nella media. L'origine mesoflebitica primitiva di tutto il processo varicoso è sostenuta da Scagliosi in base alle sue minute indagini: egli crede che la endoflebite sia un fatto assolutamente secondario.

Slawinsky ha potuto rilevare una serie di alterazioni svariate nell'intima e nella media e cioè ispessimenti della endovena, atrofia delle fibro-cellule muscolari, iperplasia del connettivo e del sistema elastico, degenerazione ialina a focolai del connettivo neoformato. Bindi e Orlandini, servendosi di safene ectasiche e di plessi spermatici varicosi tolti con interventi radicali, hanno osservato il grado massimo

e minimo delle alterazioni varicose. Dall'esame comparativo di vene presentanti scarsa, modica, notevole dilatazione fino alla formazione di gozzi, questi autori vengono a conclusioni molto interessanti sopratutto per quello che riguarda la distribuzione del tessuto elastico. Il fatto fondamentale, desunto anche dal confronto con quanto osservasi in una vena normale, è dato dalla notevole ineguaglianza di distribuzione del tessuto elastico, per quanto prevalga sempre la proliferazione nella parte più interna della vena e cioè nella endovena: questo, tanto nei gozzi varicosi, quanto nelle ectasie iniziali.

Questi autori considerano la neoformazione elastica come costituente una specie di elastoma, tanto più che essi hanno constatato ancora una abbondante neoformazione vascolare e connettiva. Essi hanno ancora rilevato una notevole abbondanza di elementi elastici nella media e nella avventizia, ma però quivi la distribuzione appare anche maggiormente irregolare per l'alternarsi di zone ricche con altre povere di fibre elastiche.

Kashimura, partendo dal concetto che la ectasia venosa sia la conseguenza di un'alterazione nel meccanismo di innervazione vasomotoria, crede che la ipertrofia e la iperplasia, che in primo tempo si osservano, siano la espressione morfologica della reazione della parete vasale agli stimoli nervosi. Quando però il vaso non si trova più in condizioni di potere rispondere alla eccitazione del sistema vasomotorio, allora, producendosi un'iperemia passiva, avviene la degenerazione dell'elemento muscolare ed elastico, associata alla proliferazione del collageno.

Remedi in un suo studio molto accurato fa osservare come l'inizio della lesione sia dato dalla neoformazione di elementi cellulari ovali o allungati aventi sede fra l'endotelio e la limitante interna: anche quest'ultima, inoltre, va incontro ad evidenti modificazioni, suddividendosi in un gran numero di fasci fra i quali trovansi elementi connettivali neoformati.

Nella media, nei tratti corrispondenti a queste vegetazioni endoflebitiche, si osserva un lieve assottigliamento dovuto ad atrofia di alcuni fasci muscolari. Inoltre rilevasi pure una rilevante proliferazione del connettivo interstiziale, il più spesso amorfo e povero di elementi cellulari. In safene, sede di una ectasia cospicua, il Remedi ha osservato una scomparsa del tessuto muscolare che viene sostituito da tessuto sclerotico. Questo processo di miosite interstiziale, che il Remedi ha costantemente osservato nelle safene varicose e che ci dà ragione dell'aumento di spessore, talora considerevole, della parete venosa, manca invece nel varicocele in cui tutte le lesioni sono limitate alla sola intima.

Molto interessanti sono pure le ricerche di Ianni, che ha studiato l'evoluzione del processo varicoso principalmente nelle vene del plesso spermatico, applicando i metodi di Weigert e di Thoma per la constatazione delle più fini alterazioni. Negli stadî iniziali egli ha osservato una lievissima proliferazione del connettivo dell'endovena per cui si formano dei piccoli bottoncini che protundono nel lume vasale, mentre la elastica interna si mostra in parte sfibrillata o interrotta nella sua continuità: nessuna alterazione, per contro, dimostrabile nella tunica media. Negli stadî un po' più avanzati, Ianni ha veduto che si hanno lievi alterazioni regressive delle fibre muscolari, mentre il connettivo intermuscolare appare più abbondante e denso nelle vene varicose a pareti sottili che in quelle a pareti spesse,

mentre l'opposto, riguardo allo spessore, notasi per la membrana elastica interna. Le neoformazioni endoflebitiche, che possono anche raggiungere dimensioni relativamente cospicue, risultano costituite da cellule connettive fusate o stellate immerse in una sostanza intercellulare nella quale si dimostrano esilissime fibre elastiche correnti circolarmente. In conclusione, secondo Ianni, il processo varicoso evolve e si svolge principalmente nell'intima, coinvolgendo secondariamente la media, e poco interessando l'avventizia nella quale tutto può ridursi a lievi infiltrazioni parvicellulari: questo indifferentemente nelle varici del plesso spermatico che in quelle degli arti inferiori. E quindi la flebectasia non rappresenterebbe soltanto un processo passivo per alterazione e degenerazione degli elementi elastici e contrattili, ma bensì un processo in parte attivo, come sta a dimostrarlo la proliferazione, sovente molto cospicua, del connettivo.

Ricerche personali di alcuni anni fa, eseguite su varicoceli operati radicalmente e applicando le comuni sostanze coloranti, il Flemming e l'orceina per le fibre elastiche, mi hanno dimostrato pure lesioni assai avanzate della media (regressione dell'elemento elastico e muscolare, proliferazione del connettivo, ecc.), accompagnate ad una proliferazione di lieve grado del connettivo dell'endovena e ad una organizzazione più o meno progredita di trombi parietali.

Una ipertrofia della parete venosa e in particolare della tunica media è stata pure constatata da Alglave e Retterer, i quali però giustamente si domandano se tale ipertrofia sia primitiva oppure secondaria, mentre Lesser, che ha tentato inutilmente di riprodurre sperimentalmente le varici, è di opinione che si tratti di un processo di vera e propria neoformazione vasale in tutto paragonabile agli angiomi.

Molto completo, sotto l'aspetto istopatologico, è il lavoro di Marullaz, il quale, non soltanto ha studiato le varici venose provenienti da individui sottoposti ad atti operativi, ma ancora, per meglio indagare la natura intima del processo, si è servito di materiale tolto dal cadavere scegliendo le più piccole dilatazioni iniziali. Queste forme iniziali hanno dimostrato al Marullaz che il processo evolve nella elastica interna, la quale suole sdoppiarsi in due lamelle fra cui suole stabilirsi una neoformazione connettivale costituita da elementi cellulari, circondati da una sostanza amorfa, nella quale, col Weigert, sono dimostrabili fibrille elastiche esilissime di nuova formazione: nessuna alterazione, per contro, evidentemente dimostrabile nella media. In uno stadio più avanzato, e quando già sono rilevabili vegetazioni endoflebitiche, il processo appare ancora limitato all'intima. In stadî più avanzati ancora sono dimostrabili anche lesioni nella media, che raggiungono un grado molto elevato nei gozzi varicosi. In questi tutte le tuniche mostrano lesioni più o meno profonde: la trama elastica è frammentata e disfatta, le fibre muscolari sono atrofiche e degenerate, e dappertutto abbonda un tessuto chiaro ricco di cellule e di una sostanza fondamentale amorfa.

De Vecchi, in un suo importante lavoro concernente un caso di flebosclerosi diffusa, ha pure osservato una neoformazione connettivale ed elastica nell'endovena ciò che sta a dimostrare l'intimo rapporto fra questo processo e l'ectasia varicosa.

Altri importanti contributi istologici alla patologia delle varici sono stati portati da Creamer, Kholz, Knotz, Loos, Reinbach, Rieder e soprattutto da Di Giacomo.

Quest'ultimo autore, dopo aver fatto precedere uno studio molto accurato sulla

struttura della safena normale nelle varie età della vita, studio da cui risulta verificarsi dalla nascita fino alla vecchiaia un progressivo aumento di spessore della parete venosa, passa a considerare il processo varicoso nelle vene flebectasiche a pareti spesse e in quelle a pareti sottili. Nelle varici a pareti spesse egli ha notato che in generale nell'intima prevale la neoformazione di un connettivo poco vascolarizzato contenente fibre e lamelle elastiche : nella media e nell'avventizia si ha pure ipertrofia ed iperplasia delle fibro-cellule muscolari, ma, all'opposto, si ha una diminuzione evidente del tessuto elastico. Nelle varici a pareti sottili il Di Giacomo ha trovato un quadro istologico notevolmente differente, avendosi la mancanza degli ispessimenti intimali, e invece prevalendo i fatti di regressione e di atrofia delle cellule muscolari e delle lamelle elastiche sì nella media che nell'avventizia. In conclusione, secondo questo autore, si hanno nelle vene varicose, prima dei processi di iperplasia e di ipertrofia, cui poi seguono, nei gradi avanzati, fenomeni regressivi e degenerativi. Ultimamente il Cignozzi, in questa Clinica ha condotto a termine un lavoro completo sulle varici degli arti inferiori, constatando, in base a ricerche istologiche personali, i fatti fondamentali accennati dai principali ricercatori e consistenti, come si è visto, in lesioni dell'intima e della media e in proliferazione, più o meno diffusa, del connettivo intermuscolare e di quello dell'endovena.

Comunque, se si considerano bene i risultati dei singoli ricercatori, rilevasi che, tranne alcuni punti fondamentali concernenti le lesioni dell'endovena e della media sui quali si ha un certo accordo specialmente fra gli autori più recenti, manca una completa unità di vedute e abbondano ancora le incognite e fra queste, massima, quella riguardante la natura intima del connettivo neoformato che alcuni descrivono come amorfo, altri come fibrillare ed altri ancora come una specie di tessuto di granulazione. E siccome, d'altro lato, lo stabilire la natura precisa morfologica del connettivo di neoformazione ha un'importanza capitale, non soltanto per quello che riguarda l'istopatologia minuta di tutto il processo varicoso, ma ancora per quello che concerne la fisiopatologia delle vene flebectasiche, così ho ritenuto opportuno di contribuire a delucidare la questione, applicando allo studio del processo varicoso i metodi più recenti di tecnica microscopica atti a rilevare le più fini alterazioni del connettivo. A questo scopo ho prescelto il metodo del Bielschowsky col quale si ottiene la impregnazione delle così dette « gitterfasern », e da nessuno per quanto mi risulta, ancora applicato allo studio delle vene normali e patologiche, non trascurando mai, d'altro canto, di far confronti con preparati coloriti coi metodi comuni, col Van Gieson e col Weigert : in tal modo procedendo, come si vedrà appresso, ho potuto constatare e seguire le più minute alterazioni del connettivo dagli stadi appena accennati di varice fino al gozzo varicoso, pervenendo a risultati nuovi e in parte ancora di un certo interesse.

Ricerche personali.

Come materiale di ricerca mi sono esclusivamente servito di safene ectasiche, provenienti da individui operati radicalmente di varici nella Clinica chirurgica del prof. Biondi dove, per l'abbondanza e la varietà di tronchi venosi asportati, mi è stato possibile fare un'accuratissima cernita in maniera da avere a disposizione vene

nei più diversi stadî del processo flebectasico. Naturalmente, volendo applicare con profitto il metodo del Bielschowsky, mi è stato necessario di servirmi del materiale più recente, su cui soltanto, si sa, potersi verificare una reazione sicura, ma d'altro lato questo non mi ha per nulla impedito, data la grande frequenza di operazioni per varici che si eseguono nella Clinica di Siena, di potere raccogliere le forme più variate di ectasia venosa varicosa. Inoltre, al fine di potere pervenire a risultati il più possibilmente sicuri ed esatti, mi sono costantemente curato di eseguire, oltre al metodo del Bielschowsky, quello di Weigert per le fibre elastiche, il Van Gieson e le comuni colorazioni, allo scopo di stabilire, dal reciproco confronto di preparati di una medesima vena, il significato intimo delle alterazioni rinvenute col metodo del Bielschowsky. A proposito della applicazione di quest'ultimo, devo notare che mi sono scrupolosamente attenuto al procedimento applicato dal prof. Barbacci e dalla sua scuola, nelle numerose e geniali ricerche concernenti il capitolo delle « gitterfasern ». Fissazione, cioè, semplice in formolo, inclusione rapida in paraffina, ed esecuzione di tutto il procedimento colorativo su sezioni libere non sparaffinate: la paraffina viene tolta per ultima quando le sezioni, già colorite e incollate sul vetrino, hanno subìto tutte le reazioni chimiche necessarie e non richiedono altro che lo sparaffinamento e il rischiaramento che si ottengono ad un tempo coll'azione dello xilolo. Con questo procedimento, come bene fa notare il Barbacci, mentre si ha un notevole risparmio di tempo e di reagenti, si è d'altra parte più sicuri che vengano nel preparato conservati i rapporti reciproci dei vari tessuti: è da notare inoltre che con un simile procedere pare si verifichino lievi modificazioni nella tonalità del colore degli elementi connettivi in genere, da quanto suol osservarsi dietro applicazione del procedimento classico del Bielschowsky, assumendo il collageno un tono violetto più o meno intenso che contrasta singolarmente col colorito nero deciso assunto dalle « gitterfasern ».

Una cura speciale è stata posta nella scelta dei segmenti di safena flebectasica da sottoporsi all'indagine isto-patologica: accanto a gozzi varicosi e a tratti evidentemente flebectasici, sono stati scelti segmenti apparentemente pochissimo alterati, o dove sembra verificarsi il passaggio fra una porzione sana e una porzione malata del vaso preso in esame, alfine di constatare, in una stessa vena, l'evoluzione progressiva del processo.

Però, necessariamente, non ci siamo potuti limitare al solo esame di pezzi patologici, ma, per avere una base di confronto, sono stati sottoposti all'indagine istologica vari tipi di vene prelevate da cadaveri di individui giovani e quindi presumibilmente normali, collo scopo principale, se non unico, di vedere la disposizione del reticolo delle « gitterfasern » in condizioni fisiologiche, tanto più mancando, a questo riguardo, qualsiasi descrizione, anche sommaria.

Naturalmente, anche per le vene normali, sono stati eseguiti preparati di confronto con vene colorite col Weigert, col Van Gieson e colle comuni sostanze coloranti, allo scopo precipuo di verificare la sede topografica del reticolo delle « gitterfasern » stesse e la proporzione di queste col sistema elastico.

Descriverò quindi separatamente prima i reperti ottenuti per le vene normali e poi quelli per le vene varicose, specificando per le une e per le altre le principali variazioni concernenti il reticolo delle « gitterfasern ».

Vene normali.

Le nozioni fondamentali che si hanno sulla minuta struttura delle vene normali non sono neppure oggi soverchiamente abbondanti. Tralasciando quelle di piccolo calibro, che offrono mediocre interesse per l'argomento preso a trattare, si hanno, secondo Kölliker, reperti un po' diversi per quelle di medio e di grosso calibro, sapratutto per quello che riguarda la tonaca media, che può mancare completamente in quelle di calibro voluminoso, come, ad es., la vena cava inferiore al disopra del fegato. Giacchè, anche per le vene come per le arterie, molti autori distinguono tre tuniche: una interna o intima, una media, ed una esterna o avventizia, distinzione però che, secondo Waldeyer, non è sufficientemente giustificata, mancando, come all'opposto verificasi nelle arterie, quella netta e precisa distinzione fra una tunica e l'altra. Più importante, invece, è la distinzione delle vene fatta da Renaut in due tipi fondamentali assolutamente differenti: il tipo propulsivo, che comprende vene che esplicano una funzione attiva nella circolazione venosa di ritorno e il tipo ricevitore, che riguarda le vene la cui funzione, può dirsi, non esorbita da quella di semplici serbatoi chiusi, entro cui avviene passivamente il deflusso del sangue. A questi due tipi differenti corrisponde ancora una struttura differente, abbondando nel tipo propulsivo gli elementi attivamente funzionanti, che invece fanno difetto nel tipo ricevitore.

A parte queste differenze fondamentali, su cui tornerò più avanti, la tunica intima mostra nelle vene di medio e di grosso calibro una struttura approssimativamente simile. Essa risulta costituita da uno strato endoteliare continuo, da uno strato fibroso sottoendoteliare, costituito di cellule allungate o stellate, di fibre elastiche e connettivali; e nelle grosse vene di fibre muscolari liscie disposte longitudinalmente: strato muscolare longitudinale interno (Eberth, Epstein, Kölliker). L'intima è separata dalle altre tuniche esterne da una formazione elastica detta limitante interna, che, secondo Della Rovere, sarebbe costituita da foglietti elastici paralleli. La media risulta parimenti costituita di diverse specie di tessuti e cioè di un connettivo fondamentale, di una trama elastica, e di fasci muscolari che sovrabbondano nelle vene del tipo propulsivo, mentre sono scarse o assenti in quelle ricevitrici: giova notare inoltre che, riguardo alla loro disposizione, le fibre muscolari liscie possono essere circolari o longitudinali, quantunque in genere le prime prevalgano sulle seconde.

La tunica esterna o avventizia o la porzione più esterna della tonaca esterna, se, con Waldeyer, si vogliono considerare le vene come costituite da due tuniche fondamentali, risulta composta di fasci connettivali, di fibre elastiche e secondo Soboroff di fibre muscolari liscie longitudinali, sicchè in alcune vene questa tunica è di notevole spessore (Epstein): nella tonaca esterna si trovano pure i plessi nervosi e il reticolo capillare dei *vasa-vasorum*.

Un capitolo sotto il nostro punto di vista importantissimo, della istologia venosa è quello che riguarda la disposizione del tessuto elastico, che è stato in particolare studiato da diversi autori. Fra questi merita di essere citato in primo luogo Della Rovere, il quale è riuscito a dimostrare che la cosidetta limitante elastica non forma, come nelle arterie, una specie di membrana continua, ma presenta invece soluzioni di continuo, risultando alla sua volta composta da una serie di foglietti elastici. Nella media, le fibre elastiche, pur avendo una disposizione ge-

nerale circolare e longitudinale formano come delle specie di cancellate o palizzate riunite fra loro da fibrille a decorso spirillare.

Infine, nella avventizia, Della Rovere ha osservato una precisa disposizione delle fibre elastiche in due strati ben differenziati di cui l'esterno comprende fasci a decorso anellare.

Un altro autore che ha studiato sistematicamente, per quanto soltanto nella safena interna, la disposizione e distribuzione del tessuto elastico è il Bindi, il quale per di più ha tenuto conto di un fattore di non lieve importanza: l'età cioè del soggetto preso ad esaminare. In queste sue ricerche egli ha potuto in primo luogo assodare un fatto e cioè la relativa indipendenza del sistema elastico dell'intima, della media e dell'avventizia. In secondo luogo egli ha rilevato che il tessuto elastico della safena esiste in qualsiasi periodo della vita extrauterina, quantunque, sopratutto per quello che riguarda la zona muscolare del vaso, si abbia nelle prime età della vita una disposizione assai più semplice che nelle epoche successive. Inoltre il Bindi ha pure constatato che è nell'epoca media della vita che è rilevabile la maggior ricchezza in fibre e lamelle elastiche, mentre, nella vecchiaia, per fatti regressivi e degenerativi, torna ad aversi una disposizione simile a quella notata nelle primissime età.

Pure Di Giacomo dice di aver notato variazioni profonde nella struttura della safena proporzionatamente alle varie età: fino al decimo anno non sono constatabili grandi variazioni. L'elastica interna appare composta di fibre elastiche a direzione longitudinale, mentre, nella media, le fibre e lamelle elastiche formano varisistemi proporzionatamente alla disposizione circolare in piani concentrici delle fibre muscolari.

D'altra parte, i vari sistemi di fibre e lamelle elastiche sono fra di loro riuniti da fibre anastomotiche e dal sistema interfibrillare che comprende fibrille decorrenti fra i singoli fascetti muscolari. Nell'avventizia nessun fatto particolare. Il Di Giacomo ha inoltre osservato che lo sviluppo massimo di tutti gli elementi della parete vasale avviene dal decimo al ventesimo anno: dopo questa epoca, oltre alle modificazioni profonde della endovena fra cui principalissima la comparsa di fibre muscolari liscie longitudinali, si osserva che la elastica interna non ha più una struttura omogenea, ma appare invece costituita da una serie di finissime e sottili lamelle; lievi modificazioni si rilevano pure negli altri sistemi elastici.

Per la tendenza che, col trascorrere degli anni, hanno le fibre muscolari ad assumere una disposizione sempre più francamente circolare, ne viene, secondo Di Giacomo, anche un notevole spostamento nella trama elastica. Anzi, secondo questo medesimo autore, si possono distinguere, riguardo alla disposizione, quattro differenti strati di fasci muscolari e cioè, procedendo dall'interno all'esterno:

a) uno strato circolare; *b*) uno strato longitudinale; *c*) uno strato circolare (media); *d*) uno strato longitudinale (avventizia).

Quivi, in conclusione, secondo il Di Giacomo, avviene dalla nascita alla vecchiaia una continua e profonda modificazione della struttura della parete venosa, dovuta ad una prevalenza, sempre crescente, dell'elemento muscolare.

Schiefferdecker ammette che normalmente le fibre elastiche decorrano in strati concentrici (fibre concentriche) e che inoltre esistano fibre e sistemi di fibre riunienti i piani elastici descritti: queste ultime però avrebbero un decorso prevalentemente obliquo (fibre di collegamento).

Premesse queste nozioni fra le più importanti che si hanno sulla struttura normale delle vene e in particolare della safena magna, nozioni tanto più necessarie di essere ricordate in quanto altrimenti non sarebbe possibile rendersi conto della disposizione normale delle « gitterfasern », credo opportuno passare alla descrizione dei reperti ottenuti, sottoponendo al trattamento col metodo Bielschowsky diversi tipi di vene apparentemente normali.

Valendomi dei risultati ottenuti da Bindi, da Di Giacomo, da Epstein, ecc., ho prescelto vene di soggetti giovani, in maniera da potere presumibilmente escludere il concorso di qualsiasi elemento patologico, o quanto meno il fattore dell'età, che, indipendentemente dal processo varicoso, si è visto esplicare una reale azione su tutto il processo dell'architettura venosa normale. Inoltre non ho creduto sufficiente limitarmi al solo esame della safena, ma, basandomi sul concetto che sono rilevabili, anche coi comuni metodi, differenze istologiche non lievi fra le vene del tipo propulsivo e quelle del tipo ricevitore, ho sottoposto all'indagine microscopica anche la femorale comune, la cava inferiore, la cava superiore e le giugulari interne, mettendomi con tale procedere nelle condizioni migliori di reciproco confronto; tutti i pezzi anatomici sono stati tolti da due cadaveri, il più possibilmente freschi, appartenenti ad individui di 19 e di 22 anni.

A) *Vena safena interna.*

L'esame istologico, condotto coi comuni metodi e col Van Gieson, mostra ben differenziata l'intima costituita dall'endotelio di rivestimento continuo, che è separato dall'elastica interna da uno strato poco spesso di tessuto fibrillare entro cui sono distinguibili scarsi elementi cellulari stellati e provvisti di prolungamenti e misti a sottilissime fibrille intensamente colorate dalla fucsina. La media presenta uno spessore piuttosto considerevole e nei preparati col Van Gieson appare chiarissima la struttura di questa tonaca: essa risulta costituita dal regolare alternarsi di fasci muscolari concentrici a direzione circolare con ampie e larghe lamine connettivali che, intimamente collegate fra loro, circondano i descritti fasci muscolari. La porzione più esterna del vaso, corrispondente alla avventizia degli autori, appare composta in grandissima prevalenza di fasci connettivali a maglie piuttosto larghe, e racchiudenti scarse fibre muscolari, costituenti esili fasci a direzione il più spesso obliqua o longitudinale, raramente circolare.

I preparati, trattati col metodo di Weigert semplice, o unito al Van Gieson, o al litio-carmino, mostrano la considerevole abbondanza del tessuto elastico. (V. Fig. I).

La limitante elastica interna leggermente festonata mostra in qualche punto apparenti soluzioni nella sua continuità, quantunque estremamente rare: essa, assai spessa, forma un limite netto fra la media e l'intima: quest'ultima, nel suo strato sottoendoteliare, è pure ricca di esilissime fibrille elastiche la massima parte a direzione circolare. Nella tunica media sovrabbonda pure l'elemento elastico sotto forma di lamelle, pressochè fra loro equidistanti, e a direzione nettamente concentrica: fra le une e le altre, in mezzo cioè ai fasci muscolari interlamellari dianzi descritti e al connettivo intermuscolare, trovansi pure, ma in quantità piuttosto scarsa, esilissime fibrille elastiche a direzione variabile e sovente di aspetto spirillare. L'avventizia poi abbonda di fibre elastiche molto grosse, ondulate e il più spesso dirette concentricamente.

Nei preparati trattati col metodo di Bielschowsky, si osservano all'incontro reperti affatto nuovi. Si rileva infatti che, mentre i tessuti componenti la parete vasale hanno assunto un colorito uniformemente violaceo, fra questi spiccano esilissime fibrille tinte in nero e non rappresentanti altro che il reticolo delle « gitterfasern ». È interessante studiare la direzione e la disposizione di queste fibrille, giacchè esse non sono egualmente abbondanti nei vari strati della parete venosa, nè egualmente disposte. Nell'intima sono sottilissime e piuttosto scarse e si trovano in discreta copia soltanto al disotto dell'endotelio, proprio verso l'estremo libero del tessuto subendoteliare: nel restante dell'endovena sono estremamente sottili, tanto da essere

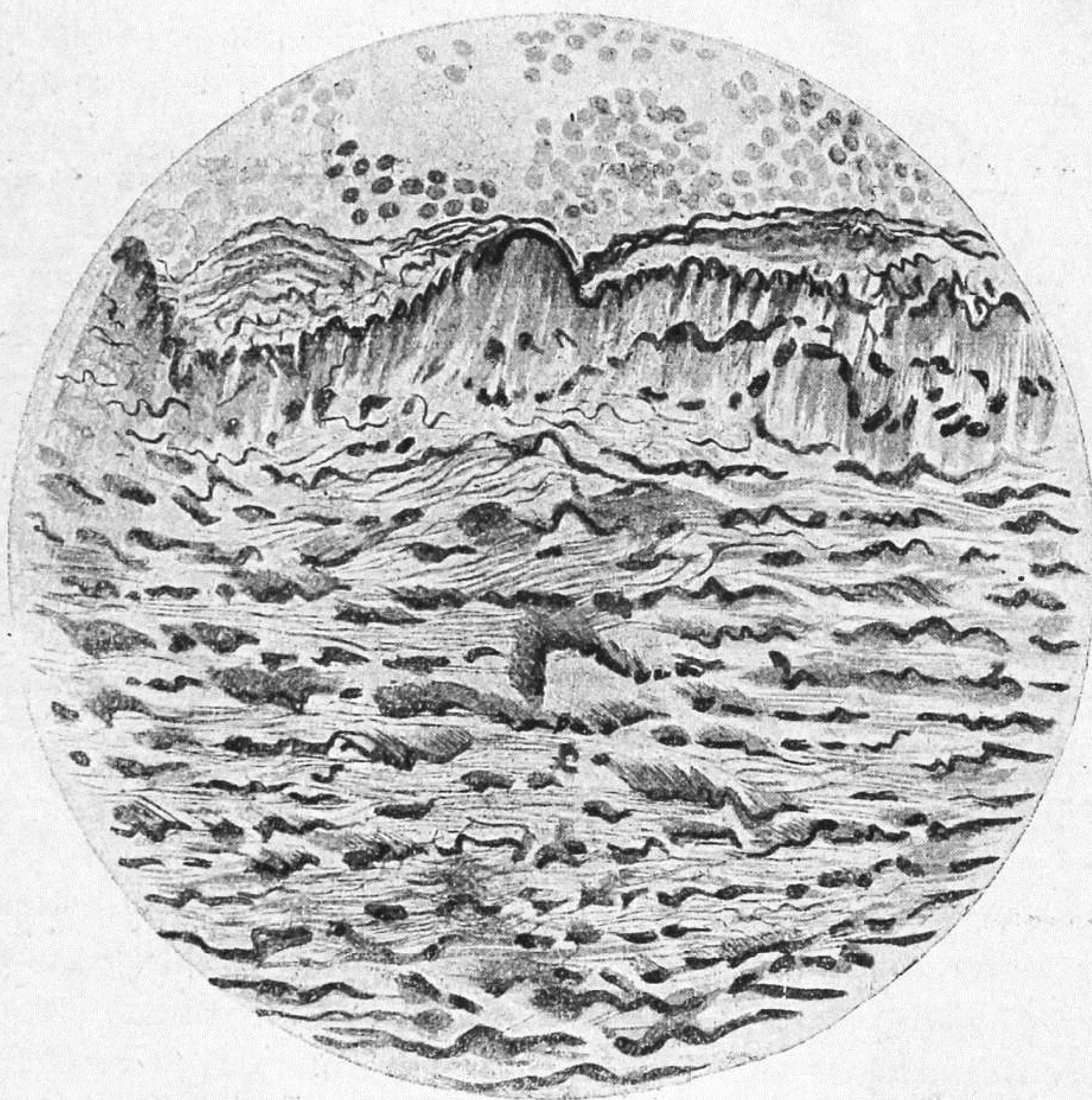


Fig. I. — Parete di safena normale (Sezione trasversa).
Colorazione col metodo di Weigert (Verich, obb. 7, Oc. 2).

rilevabili solamente a fortissimo ingrandimento e senza una determinata direzione.

Dove esse invece abbondano, in confronto del restante della parete vasale, è nella tunica media, in corrispondenza della quale mostrano ancora uno spessore relativamente cospicuo.

Quivi si rileva che esse non hanno una direzione e disposizione qualsiasi, ma si vede che ubbidiscono a determinate leggi di topografia. Intanto hanno in grandissima prevalenza una direzione nettamente circolare, cioè perpendicolare all'asse vasale: di più non occupano uniformemente tutto lo spessore della tunica media, ma formano come dei fascetti, gli uni concentrici agli altri, approssimativamente equidistanti fra loro e separati dagli altri tessuti vasali che hanno, come ho detto, assunto una tonalità di colorito più o meno uniformemente violaceo. Confrontando sezioni similari trattate col Bielschowsky e sopratutto col Van Gieson, rilevasi che

questi fascetti di « gitterfasern » corrispondono precisamente al tessuto intermuscolare, ciò che equivale a dire che essi formano una specie di reticolato perimuscolare: questa interpretazione viene alla sua volta convalidata dal fatto che tanto i fascetti muscolari, quanto quelli delle « gitterfasern », hanno una direzione in grandissima prevalenza circolare. Questi dati rappresentati nella figura II, e rilevabili facilmente a medio ingrandimento, vengono alla loro volta leggermente modificati ed ampliati coll'esame a fortissimo ingrandimento (Koristka $^1/_{12}$ immers. omog. cmc. 8 comp.), con cui rilevasi che da questi fascetti di « gitterfasern », che possiamo chiamare fondamentali, si partono altre fibrille sottilissime e molto corte, le quali

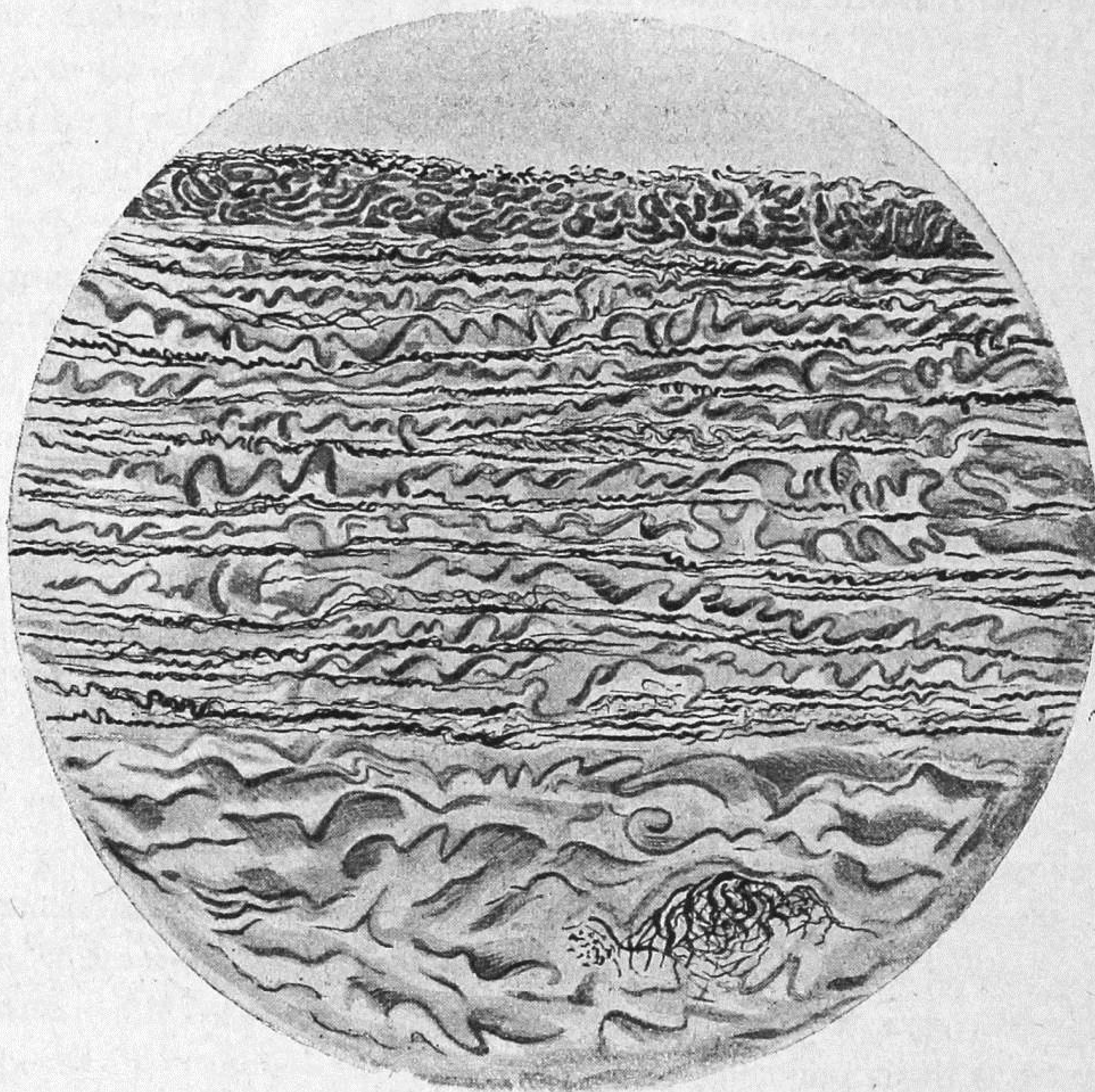


Fig. II. — Parete di safena normale (Sezione trasversa). Trattamento col metodo Bielschowsky. Le « gitterfasern » appaiono intensamente nere e a direzione prevalentemente circolare. (Verich, obb. 7, Oc. 2).

sembrano come addentrarsi entro le masse di tessuto privo di « gitterfasern »: con tutto ciò però non si perviene a distinguere un'anastomosi reciproca fra le singole fibrille. Neppure si riesce a stabilire con esattezza i rapporti precisi di queste fibrille cogli altri tessuti della parete vasale, data l'estrema difficoltà di applicazione di colori nucleari nei preparati trattati col Bielschowky: tuttavia, siccome coi preparati di confronto è stato possibile di stabilire i rapporti dei fasci fondamentali di « gitterfasern » coi fasci muscolari, così ancora può ritenersi che le esilissime fibrille riconosciute a fortissimo ingrandimento, siano anche esse in rapporto intimo coi più piccoli fasci muscolari, ipotesi che trova la sua conferma in quanto altri autori hanno riscontrato in altri organi.

Nell'avventizia, invece, si hanno reperti totalmente opposti, prevalendo in questa la scarsità straordinaria delle « gitterfasern » stesse: queste si trovano sol-

tanto, e in quantità sempre molto scarsa, all'intorno dei *vasa-vasorum* più voluminosi, oppure ancora sotto forma di cumuli, molto rari però anch'essi, disposti apparentemente senza alcun ordine.

B) *Vena femorale.*

Credo inutile riportare per esteso i reperti di questo vaso in tutto simili ai precedenti: soltanto l'endovena appare più spessa, e più solida e compatta la trama muscolo-elastica della media; nella avventizia non mancano fasci di cellule muscolari.

Il reticolo delle « gitterfasern » offre anche qui una disposizione in tutto simile a quella osservata nella safena: come carattere differenziale fondamentale, è però da notarsi una maggior ricchezza di « gitterfasern » nell'endovena, estendendosi esse per tutto il tessuto sottoendoteliare, e una maggiore grossezza di quelle costituenti i fasci fondamentali della media. Di più questi fasci hanno, in confronto della safena, un minor carattere di indipendenza, esistendo una specie di reticolo fra le fibrille più fini. L'avventizia pure presenta, in confronto della safena, una relativa ricchezza in « gitterfasern » che mostrano anche qui una certa tendenza ad una disposizione ordinata.

C) *Vena cava inferiore.*

Di questo grosso vaso venoso, basandomi sul fatto notato da Kölliker e cioè che esso al disopra del fegato non mostra più traccia evidente della tonaca media, ho prelevato segmenti della porzione inferiore, e cioè poco al disopra della riunione delle due iliache primitive: quivi però appare molto meno evidente che nelle altre vene, quel certo grado di distinzione che si ha fra media e avventizia.

L'esame condotto coi comuni metodi di colorazione, e in special modo col Van Gieson, associato al Weigert fa rilevare in primo luogo la considerevole sottigliezza dell'intima, per cui l'endotelio è separato dalla limitante elastica da uno strato sottilissimo di connettivo fibrillare subendoteliare, e in secondo luogo il considerevole spessore delle due tonache esterne fuse quasi in una sola. La struttura di queste dimostra che verso l'interno, e cioè verso la limitante elastica, prevalgono gli elementi connettivali, fra i quali rilevansi esili e sottili fascetti di cellule muscolari disposti circolarmente, mentre i due terzi esterni della parete vasale sono composti di fasci molto addensati di fibro-cellule muscolari, disposte longitudinalmente e separate dal trabecolato connettivale.

Per quanto riguarda la trama elastica, notasi che essa è rappresentata unicamente da esili e sottili fibrille, disposte circolarmente nel tratto di parete situato subito all'esterno della limitante elastica: esse decorrono parallelamente ai fasci muscolari occupando appunto gli interstizi intermuscolari. Invece, nel tratto di parete costituito prevalentemente da fasci muscolari a decorso longitudinale, notasi che il tessuto elastico, quivi rappresentato da fibre di calibro assai voluminoso, forma un ampio reticolato a maglie molto larghe, disposte prevalentemente all'intorno dei fasci muscolari stessi.

I preparati trattati col Bielschowsky fanno constatare nuove particolarità: nell'endovena si percepisce soltanto un reticolato finissimo, tenuissimo di fibrille che si mostrano dirette un po' in tutti i sensi. Nel restante della parete, cioè nel tratto corrispondente alle due tuniche esterne, il reticolo delle « gitterfasern » appare pure molto evidente, ma con disposizione differentissima nel terzo interno e nei due terzi esterni della parete stessa. In corrispondenza del terzo interno, le fibre sottilissime e poco addensate conservano una disposizione pressochè esclusivamente

circolare, mentre nei due terzi esterni esse sono infinitamente più abbondanti e con una disposizione assolutamente diversa, formando come tanti gruppi individualizzati di reticoli a maglie molto strette. La nostra figura III, tratta da preparati esaminati a medio ingrandimento, dà un'idea sufficientemente precisa di quanto si è detto. Confrontando questi reperti ottenuti col Bielschowsky con quelli ottenuti coi metodi sopra accennati, rilevasi che la differente disposizione constatata nella porzione interna e nella porzione esterna di questo tratto della parete venosa è evidentemente in relazione colla direzione differente presentata dai fasci di fibre muscolari liscie,

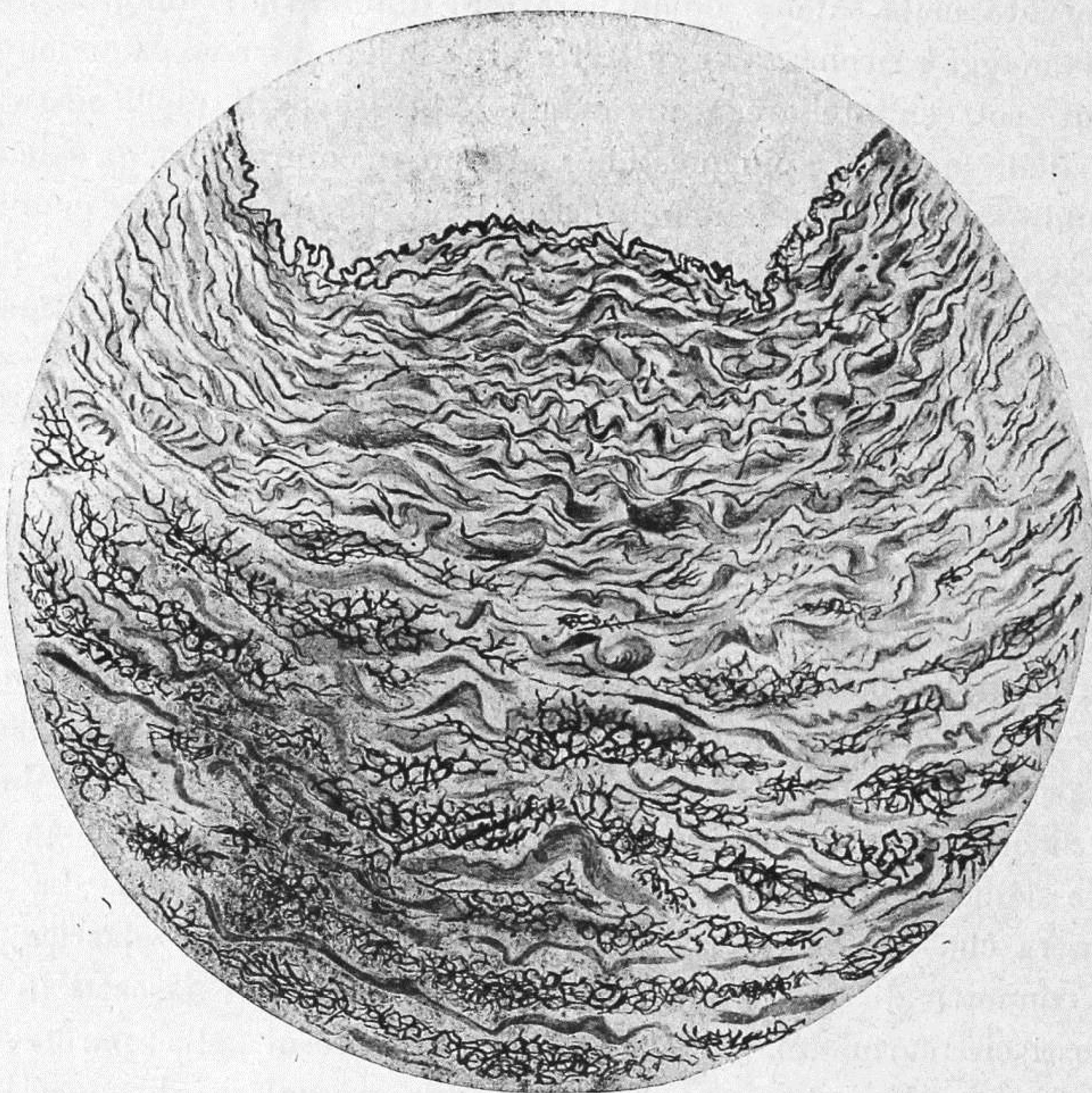


Fig. III. — Parete di vena cava inferiore normale (Sez. trasversa). Trattamento col metodo Bielschowsky. Rilevasi evidente la diversità di disposizione delle « gitterfasern » nella parte interna ed esterna della tunica media. (Verich, obb. 7, Oc. 2).

e questo concetto interpretativo è tanto più giusto quando si rifletta alla somiglianza di reperto, solo però considerato nelle sue linee generali, ottenuto col Weigert.

L'esame poi condotto a fortissimo ingrandimento e con obbiettivi ad immersione permette di rilevare la sottigliezza estrema e la tenuità di intreccio dei reticolati in rapporto coi fasci di fibre muscolari longitudinali, sicchè non è fuor di proposito pensare che i reticolati più tenui delle « gitterfasern » assumano rapporti di intimo contatto coi fascetti muscolari più esili, e forse anche con ciascuna fibro-cellula muscolare, sebbene a questo riguardo mi manchino gli elementi per avanzare un giudizio sicuro.

D) *Vena cava superiore.*

Per questo grosso vaso notasi una struttura assai diversa dal precedente. L'endovena è anche qui assai assottigliata, ma ancora le due tonache esterne, fra loro

poco differenziate, presentano uno spessore minore di quello notato nella cava inferiore. Per riguardo alla struttura delle due tonache esterne, spicca in questo vaso la grandissima prevalenza dell'elemento connettivo fibrillare, mentre invece è piuttosto scarso l'elemento muscolare. Quest'ultimo non offre una disposizione regolare a fasci e a fascetti, ma appare sparso variamente senza alcun ordine preciso, oppure riunito, qua e là, in grossi fasci aventi le più svariate direzioni. Il tessuto elastico si presenta sotto forma di fibre e lamelle, presentanti una certa regolarità di disposizione.

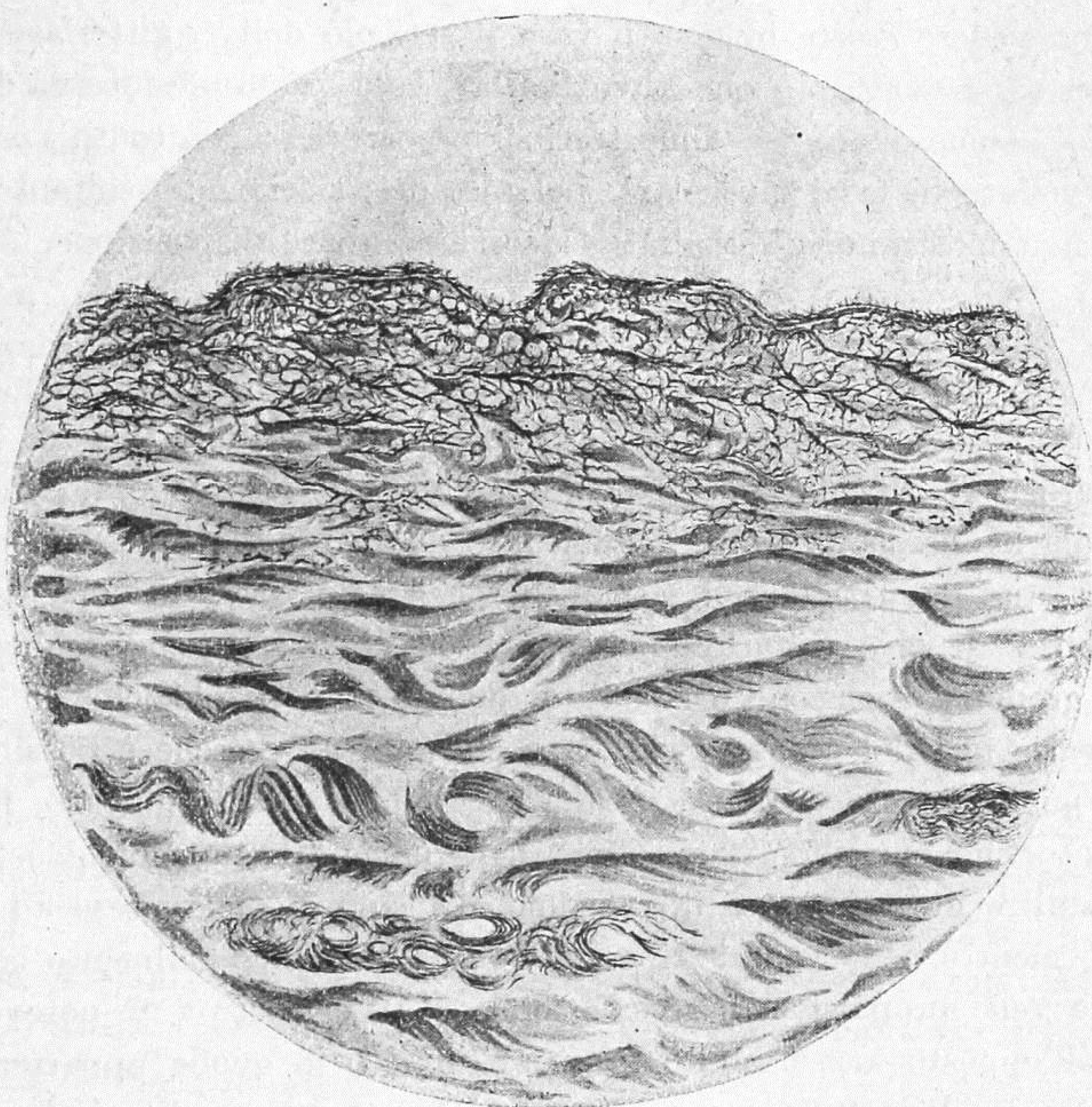


Fig. 4. — Parete di vena cava superiore normale (Sez. trasversa) Trattamento col metodo Bielschowsky. Osservasi un finissimo reticolato di « gitterfasern » nella parte più interna della media. (Verich, obb. 7. Oc. 2).

I preparati col Bielschowsky confermano i dati ora accennati: infatti, ad eccezione della endovena, che mostra dappertutto un reticolato tenuissimo, nel restante della parete venosa manca quella regolare e precisa disposizione osservata per la cava inferiore. Così, mentre per la porzione più interna delle tuniche esterne è constatabile un reticolato, pure molto tenue, di « gitterfasern » che non offrono però alcuna regolarità di disposizione, nella parte esterna si hanno, nei vari tratti di una medesima sezione, reperti estremamente variabili, potendosi (V. fig. IV) constatare una mancanza pressochè assoluta di « gitterfasern », oppure rilevandosi grossi reticolati in tutto simili a quelli osservati nella cava inferiore. In altre parole manca in questo vaso, per riguardo alle « gitterfasern », quella regolarità di disposizione osservata nei vasi precedenti, ciò che probabilmente è in relazione precipua coll'elemento muscolare.

E) *Vena giugulare interna.*

Il carattere preponderante istologico di questo vaso è la notevole ricchezza in tessuto elastico, il quale si presenta sotto forma di grosse e lunghe fibre leggermente ondulate e di lamelle elastiche concentriche. Si nota inoltre che la parte più interna della tonaca media presenta esili fasci di fibre muscolari lisce, dirette longitudinalmente, mentre l'endovena è talmente assottigliata che in molti punti sembra mancare completamente.

I preparati col Bielschowsky, mentre confermano la notevole ricchezza in collageno, fanno vedere essere in questo vaso il reticolo delle « gitterfasern » pochissimo sviluppato, essendo più che altro limitato alla parte più interna delle tonache esterne e cioè, come stanno a dimostrarlo i preparati di confronto, nel tratto di parete provveduto di fasci muscolari: nel restante, si rilevano soltanto rare fibrille isolate che non mostrano, d'altro lato, alcuna peculiare disposizione.

***

Ho dovuto riportare piuttosto estesamente i risultati dell'esame istologico comparativo, giacchè, altrimenti, non sarebbe stato possibile rilevare e con precisione valutare il reticolo delle « gitterfasern » nella parete venosa. Questa valutazione normale ha per le presenti ricerche un valore indiscutibile, giacchè non soltanto manca una descrizione del reticolo delle « gitterfasern » nella parete venosa normale, senza di che, mancando l'elemento di confronto, sarebbe impossibile valutare il grado, l'estensione e la natura delle lesioni patologiche di questo reticolo nelle varie fasi del processo varicoso, ma ancora perchè è possibile, in base ai reperti microscopici, venire a formulare ipotesi sul significato funzionale di questo tessuto, che, come si è visto, offre, anche in condizioni fisiologiche, disposizioni molto variabili e in gran parte in relazione col tipo di vena presa ad esaminare.

Infatti, mentre nelle vene a tipo muscolare, che funzionalmente corrispondono al tipo delle vene propulsive, il reticolo delle « gitterfasern » è notevolmente abbondante, all'opposto esso è molto meno sviluppato in quelle appartenenti al tipo ricevitore, in cui il vaso venoso non esplica altra funzione che quella di serbatoio chiuso, senza concorrere in maniera decisamente attiva al deflusso del sangue refluo. E questa differenza fisiologicamente corrisponde ancora ad una diversa architettura morfologica della parete venosa, giacchè nelle vene del tipo propulsivo si ha, come si è veduto, una notevole abbondanza dell'elemento muscolare, il quale, dalla disposizione e dalla sede che hanno le « gitterfasern » sembra esplicare una influenza non indifferente sulla quantità e disposizione delle « gitterfasern » stesse, quasi che queste ultime cooperassero alla funzione della fibro-cellula muscolare.

Senza volere entrare nella questione del significato funzionale delle « gitterfasern », è pur certo che esse non hanno nella parete venosa una disposizione qualsiasi nè identica per tutti i tipi di vene, risultando invece che esse ubbidiscono a determinate leggi di direzione e disposizione, in rapporto evidentemente coll'elemento meccanico: ciò almeno stando alle immagini ottenute da vene presumibilmente esenti da qualsiasi lesione patologica.

(Continua).

II.

POLICLINICO UMBERTO I - SECONDO PADIGLIONE
diretto dal chirurgo primario TITO FERRETTI

Contributo alla conoscenza di alcuni tumori rari del peritoneo

per il dott. PIETRO SABELLA.

(*Continuazione e fine, vedi fasc. 7*).

Come abbiamo veduto, il cancro gelatinoso del peritoneo è raro, e molto più raro il cancro gelatinoso primitivo del peritoneo. Non per questo può essere messo in dubbio: ed oggi esso è generalmente ammesso. Sopra 40 casi di cancri in genere del peritoneo, riportati dal Petrina, 14 erano primitivi. Uno solo dei 14 casi di Bamberger era primitivo.

Fra i carcinomi primitivi del peritoneo il più frequente è il gelatinoso secondo Chuquet; per Vidal invece questa forma è piuttosto rara.

Sopra 7 casi di cancro colloide secondario, dei quali riferiscono Claude e Levi, 5 erano secondarî a cancro dello stomaco, 1 dell'ovaio, 1 della vescica.

Secondo la statistica di Aslanian, lo stomaco, il grande epiploon e le ovaia dànno il 60 % dei casi di carcinosi peritoneale secondaria; il fegato coi vasi biliari, l'intestino ed il pancreas il 30 %; l'utero, la milza e gli organi del sistema urinario il 10 %.

Bisogna ricordare i cosiddetti entero-cistomi, rare formazioni cistiche a contenuto gelatinoso o mucoso, situate ordinariamente nei dintorni della regione ombelicale, e attribuite a inclusioni fetali di nuclei di germi aberranti nell' intestino primitivo.

Poi, come dicemmo, vi è il gruppo dei cosiddetti pseudo-mixomi del peritoneo Questi possono avere duplice origine: da cistomi ovarici multiloculari apertisi nel peritoneo, o da idrope dell'appendice cecale.

I primi sono noti da molto tempo ed i casi descritti nella letteratura sono numerosi (Werth, Netzel, Beilich, Bettmann, Henning, Baumgarten, Péan, ecc).

I pseudo-mixomi di origine appendicolare sono meno noti, e nella letteratura meno numerosi e molto discussi per la loro patogenesi. (Henke, Fraenkel, Merkel, Nager, Acevedo, Hueter, Neumann, Bagarotti).

Dopo questa rassegna sommaria della letteratura, possiamo domandarci: nel nostro caso si trattava di uno pseudo-mixoma o di un vero neoplasma a carattere gelatinoso del peritoneo? E in quest'ultima ipotesi, si trattava di un neoplasma maligno a struttura epiteliale o a struttura connettivale?

Dall'esame clinico e dalle analisi di gabinetto su riferiti, ci risultavano dati positivi sufficienti soltanto per affermare che si trattava di una neoplasia di natura maligna della cavità peritoneale. Dall'esame semeiologico dell'addome, neppure dopo la paracentesi, non risultavano segni evidenti per poter affermare od escludere in maniera sicura la diagnosi di neoplasma primitivo o secondario del peritoneo.

A precisare meglio la diagnosi, era indispensabile il reperto anatomo-patologico, eventualmente sussidiato dal riscontro microscopico.

Gli scarsi elementi cellulari osservati nell'esame microscopico del liquido ascitico valevano poco a questo scopo, perchè degenerati, e però si presentavano con caratteri non ben definibili.

10 maggio 1910. — OPERAZIONE (prof. Ferretti). Rachistovainizzazione. Laparotomia mediana sottombellicale.

Gli strati sierosi e sottosierosi si presentano inegualmente ispessiti ed edematosi. La cavità addominale si presenta ricolma di una sostanza molle gelatinosa, di colorito giallastro, interrotta a blocchi, tremula, spostabile Ne fuoriesce una quantità abbondantissima, circa 5-6 litri, commista in parte a liquido siero-citrino scorrevole. In mezzo a questo materiale, esistono numerose produzioni cistiche rotondeggianti, di colorito bianco-grigiastro, in alcune madreperlaceo splendente, di consistenza, molle fluttuante o pseudo-fluttuante, a contenuto liquido o gelatinoso. Alcune sono piriformi, altre ovali, altre rotondeggianti; di grandezza molto varia, alcune piccole quanto un cece, altre voluminose fin quanto una noce e più.

In parte isolate e libere, nuotano in mezzo al liquido ascitico, sono innicchiate in mezzo ai blocchi di gelatina, dai quali si lasciano facilmente staccare. Alcune sembrano lassamente aderire a questi massi gelatinosi per mezzo di un sottile peduncolo di sostanza molle, quasi mucosa.

In parte le cisti sono aggruppate a grappoli, a gruppi di 2-5 7 per volta, irregolarmente disposte e peduncolate intorno ad un nucleo centrale di sostanza molle-fibrillare. La parete della cisti per lo più è alquanto tesa e sottile, in alcuno è floscia per la minore quantità di sostanza contenutavi.

Sostanza gelatinosa e cisti si lasciano asportare meccanicamente con le mani dalla cavità peritoneale.

Introdotta la mano nell'addome si rinviene, aderente alla colonna vertebrale, una grande tumescenza, voluminosa quanto una testa di bambino, irregolare, molliccia, nello spessore della quale le dita facilmente si affondano disgregandola e scomponendola in blocchi di sostanza gelatinosa, simili a quelli descritti. Un altro simile accumulo di sostanza gelatinosa alquanto ispessita si riscontra nel bacino.

Sulla faccia inferiore del fegato, sulla superficie della milza, si osservano abbondanti depositi di materiali gelatinosi e qualche cisti peduncolata aderente, che si lasciano agevolmente distaccare con le mani.

La superficie sierosa dello stomaco e dell'intestino è pure ricoperta da piccoli grumi della stessa sostanza. Le anse intestinali in parte sono libere e galleggiano sul contenuto ascitico, in parte sono affondate e coinvolte framezzo alle abbondanti raccolte gelatinose descritte.

Esplorando tutti gli organi addominali e in tutti i recessi della sierosa peritoneale, non si riscontra nessun tumore solido speciale.

Su tutta la superficie del peritoneo parietale, e del peritoneo viscerale del mesenterio e dell'intestino si riscontrano numerosi noduli bianco-grigiastri, di forma irregolare, di consistenza molle fibrosa, di grandezza varia, alcuni quanto un grano di miglio, altri quanto una nocciuola e più, a superficie liscia per lo più, alcuni scontinuati od ulcerati al centro; dal fondo dell'ulcerazione si vedono avanzarsi come dei bottoni poliposi frastagliati. Questi noduli, e specialmente quelli ulcerati, sono per lo più coperti e seppelliti da piccoli strati di sostanza gelatinosa. Nel resto, la superficie della sierosa peritoneale, tra un nodulo e l'altro, in parte è liscia e lucente e d'aspetto normale, in parte ha un aspetto vellutato grigiastro, perchè spalmato quasi di uno strato gelatinoso molto sottile.

Palpando lungo la parete dell' intestino non si avverte nel suo spessore la presenza di noduli o di resistenze speciali: i noduli descritti sono esclusivamente sottosierosi. Libera è pure la parete dello stomaco.

Si vuota al più possibile la cavità addominale delle vaste raccolte gelatinose, ma ne rimane sempre una notevole quantità.

Si asporta, a scopo di studio, un piccolo tratto di sierosa del peritoneo parietale. Sutura delle pareti a strati con seta e catgut.

Guarigione *per primam*. Dopo 15 giorni l'I. esce dall'ospedale, alquanto migliorato nelle condizioni generali.

Dopo qualche mese ritorna a farsi vedere. L' ascite si è formata nuovamente.

Si pratica la paracentesi col trequarti e col Potain e, con mille stenti e difficoltà, si riesce ad estrarre circa due litri e mezzo di materiale semiliquido, denso, sciropposo, simile a quello ottenuto con la paracentesi precedente.

Il paziente è ritornato al suo paese e non si è fatto più rivedere.

Esame istologico. — Passiamo a descrivere brevemente le alterazioni istologiche corrispondenti alle lesioni su riferite, cominciando dalle più semplici alle più complesse.

La sierosa peritoneale, all'esame microscopico, risulta a struttura normale, in quei tratti dove la sua superficie macroscopicamente appariva integra e lucente. Là dove essa era ricoperta da uno strato sottile o da ammassi e depositi più alti di gelatina, il rivestimento endoteliale della sierosa è spesso spesso scontinuato e, in alcuni punti, non è più affatto riconoscibile.

Quivi inoltre, fra le varie scontinuità della sierosa, si osservano delle formazioni speciali che meritano la massima attenzione. Esse si trovano anche sui residui

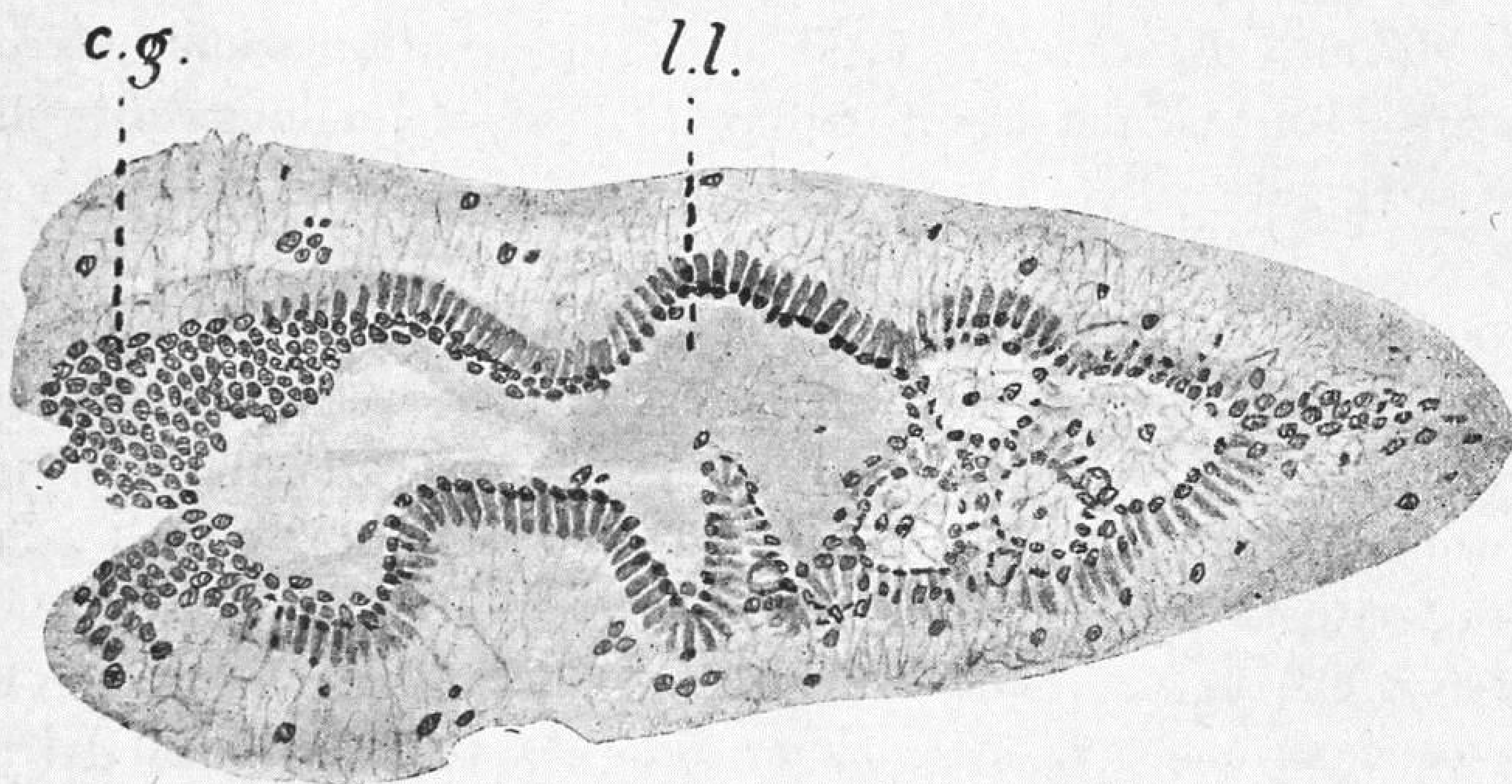


Fig. I — *l. l.* lacuna linfatica; *c. g.* cellule germinative in attiva proliferazione in corrispondenza dello sbocco della lacuna.

di rivestimento endoteliale che ricoprono i noduli neoplastici descritti, là dove questi non sono ulcerati, e specialmente nei tratti di sierosa più prossimi alla loro base Ecco in che cosa esse consistono.

Qua e là, sulla superficie della sierosa, appaiono come dei piccoli stomi che ne interrompono la continuità, dai quali hanno principio degli infundiboli di varia grandezza e suddivisi in varie concamerazioni, scavati quasi nello spessore della sottosierosa. Tutt'intorno ad essi, si osserva scarsa infiltrazione parvicellulare e rarefazione degli spazî connettivali.

A prima vista, sembrano delle formazioni papillomatose a struttura epiteliale. Diremo più tardi perchè, malgrado la morfologia delle loro cellule di rivestimento, noi li riteniamo come spazî linfatici ipertrofici e dilatati.

Alcuni di questi infundiboli delimitano degli spazî ristrettissimi, altri circoscrivono degli spazî più ampi, sì da richiamare alla mente l' immagine di veri spazî cistici. (V. Fig. I e II).

La parete di questi infundiboli, in continuità con la sierosa peritoneale sopra e circostante, presenta per lo più delle anfrattuosità, che costituiscono altri piccoli infundiboli e delimitano più piccoli spazî.

Uno strato di cellule di rivestimento copre all'interno tutta la superficie di queste pareti anfrattuose: esse sono cilindriche, in qualche punto cubiche, in altri quasi appiattite; hanno nucleo unico ovalare o rotondeggiante, situato nell'estremo libero della cellula, sì da costituire tutt'intorno alla piccola cavità cistica, nell'immagine della sezione microscopica, una serie continua di nuclei allineati.

Gli spazî delimitati da questo strato cellulare sono ripieni di sostanza amorfa, che dà le reazioni della sostanza mucosa, solcata da un reticolo esilissimo di fibrille connettivali, qua e là rinforzato da piccoli fasci di fibrocellule connettivali, e sparso di qualche cellula piccola rotondeggiante, simile a linfocito.

Sullo sbocco di questi infundiboli, che farebbe pensare agli stomi di Ranvier, ma di diametro più grande, frequentemente si osserva la presenza di numerosi agglomerati cellulari, costituiti da piccole cellule rotonde, con nucleo molto voluminoso, grandi poco più di un linfocito in media, ma di grandezza alquanto variabile. Esse sono ammucchiate alla rinfusa: fra di esse si distingue qualche gruppetto di linfociti, e qualche rarissima e sottile fibrilla connettivale.

Alquanto distanti dallo stoma, in alcune di queste formazioni, verso la superficie peritoneale, alla base dei noduli descritti, si osservano numerose cellule rotondeggianti ed allungate, della cui struttura e della cui distribuzione diremo qui appresso.

Torneremo poi sul significato e sull'interpretazione che, secondo noi, si deve attribuire a questi singolari aspetti e metamorfosi degli spazî linfatici della sierosa peritoneale, i quali a prima vista farebbero l'impressione di tubuli adenomatosi.

Vediamo ora di illustrare la struttura delle cisti adulte. Il loro contenuto ha gli stessi caratteri e la stessa proprietà delle masse gelatinose libere nel peritoneo, con la differenza che in esso è più evidente un finissimo trabecolato di fibrille connettivali di sostegno, che si va attenuando, fino a scomparire quasi del tutto, nelle cisti più voluminose. In queste non si scorge uno stroma connettivale continuo e diffuso, ma soltanto qua e là qualche trabecola isolata di tessuto fibroso; in queste inoltre il contenuto non forma un tutto unico addensato e piuttosto compatto, ma è scomposto in una sostanza d'aspetto sempre gelatinoso, ma meno densa e più scorrevole, sì da comunicare alla palpazione il senso della fluttuazione attraverso la membrana della cisti.

Nelle cisti più piccole il contenuto, essendo compreso fra le maglie del tessuto di sostegno, assume aspetto e conformazione areolare. Queste areole, all'osservazione microscopica, risultano ripiene di sostanza amorfa, in mezzo alla quale si scorge qualche rarissimo frammento di protoplasma cellulare, deforme e granuloso. Nelle trabecole di sostegno, costituite da fasci di fibre allungate e irregolarmente disposte, si distingue qualche fibro-cellula connettivale fornita di prolungamenti fibrosi.

Nell'insieme, il contenuto delle cisti assume un aspetto che ricorda quasi il tipo di struttura del mixoma ialino; ne differisce perchè è più scarso di elementi cellulari, e perchè non presenta un'organizzazione istologica tipica, paragonabile ad un tessuto neoplastico così ben differenziato. (V. Fig. II a pag. 357).

La parete delle cisti ha struttura fibroso-connettivale; ha di singolare che la sua superficie interna, e ciò risulta più nettamente nelle cisti meno adulte, è rico-

perta da cellule di rivestimento che presentano polimorfismo molto accentuato. In alcuni tratti della parete cistica esse sono cubiche e disposte con una certa regolarità; in altri punti hanno forma appiattita, quasi pavimentosa con nucleo ovale schiacciato; in altri tratti si presentano cilindriche, uniformi, regolarmente distribuite in un solo strato, con nuclei ovali allungati disposti radialmente in modo da ricordare l'epitelio di un acino ghiandolare.

Accanto a questi strati di cellule così uniformemente disposte, e specialmente a ridosso della parete delle cisti più adulte, dove quegli strati di elementi cellulari sono molto più rari o mancano affatto, vi sono gruppi di cellule irregolarmente distribuite e pure di forma varia ed, all'apparenza, epiteliale.

Le formazioni nodulari descritte, sparse sul peritoneo parietale e viscerale in modo vario, presentano differenze strutturali notevoli, a seconda della loro gran-

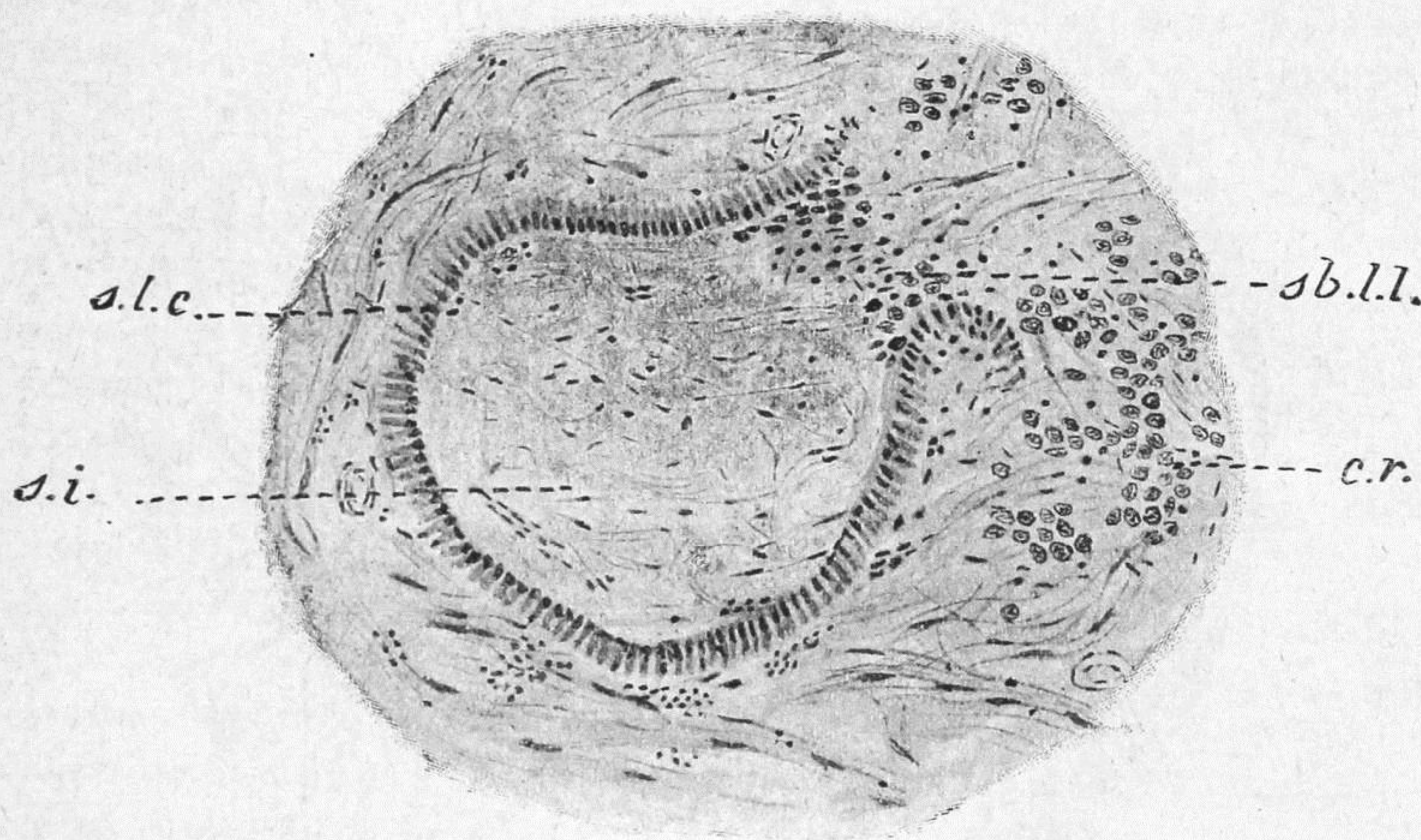


Fig. II. — *s. l. c.* spazio linfatico cistico; *sb. l. l.* sbocco della lacuna linfatica; *s. i.* sostanza ialina; *c. r.* elementi rotondo-cellulari.

dezza. Essi sono, come abbiamo detto, di volume molto disuguale: alcune sono piccole, miliariformi, di colorito grigio, tali da somigliare macroscopicamente a noduli tubercolari miliarici; altre son grosse quanto un pisello, una nocciuola, una piccola mandorla. Alcune delle più voluminose presentano ulcerazione della superficie.

Queste formazioni hanno sede precisa e costante negli strati della sottosierosa, della quale non oltrepassano mai i confini; il peritoneo le riveste, tranne quelle ulcerate.

Gli strati della sottosierosa circostanti sono finemente infiltrati e presentano fasci di tessuto fibroso connettivale ispessiti ed addensati, in modo da costituire, se non una vera capsula al nodulo neoplastico, una zona di demarcazione tra esso e i tessuti vicini normali.

Da essa partono, più o meno numerose, e più o meno robuste, travate di fibre connettivali che, intrecciandosi variamente fra loro, penetrano nello spessore del nodulo e formano una rete di sostegno al tessuto proprio di esso.

Il tessuto proprio del nodulo ha struttura varia. (V. Fig. III).

Verso la parte basamentale è prevalentemente costituito da elementi cellulari rotondeggianti, con nucleo di grandezza sproporzionata alla quantità del protoplasma, che spesso appare ridotto ad un semplice alone od anello disposto intorno al nucleo. Queste cellule non sono distribuite con configurazioni speciali: esse sono irregolarmente aggruppate e contenute fra le maglie dello stroma connettivale di sostegno. Il tessuto connettivo interstiziale è molto scarso.

A queste cellule rotondeggianti si alternano, con prevalenza ora delle une e ora delle altre, altri elementi cellulari allungati a fuso, con gli estremi conici o forniti

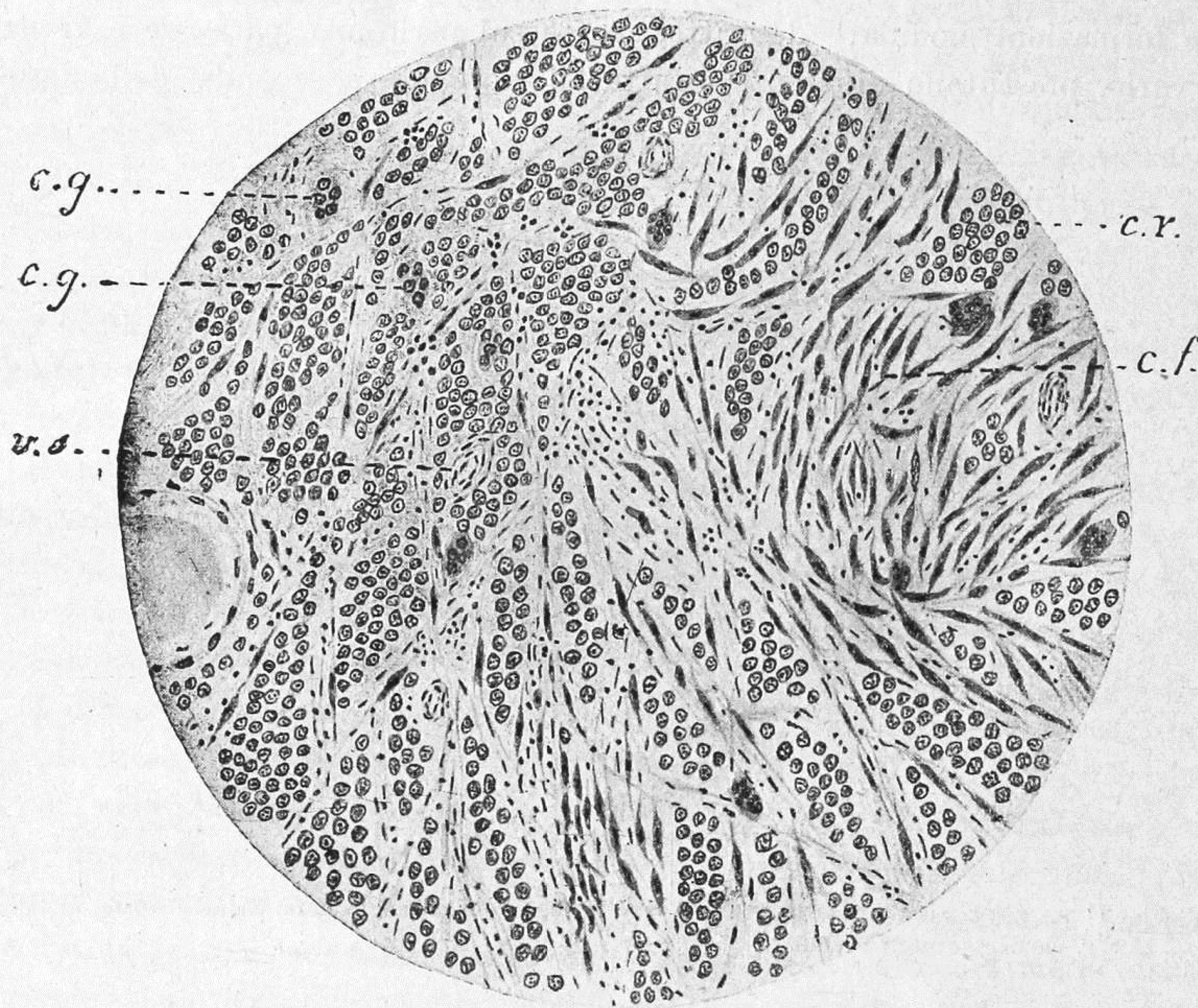


Fig. III. — *c. r.* cellule rotonde; *c. f.* cellule fusate; *c. g.* cellule giganti; *v. s.* vaso sanguigno.

di lunghi prolungamenti, con protoplasma granuloso, con nucleo unico o doppio di forma ovale. Queste cellule sono disposte a fasci, i quali sono separati gli uni dagli altri dallo stroma connettivale. Si notano anche scarsi elementi giganto-cellulari.

Qua e là qualche vaso sanguigno, per lo più di diametro capillare.

Passando dalla base verso gli strati più superficiali del nodulo, osserviamo mano mano un progressivo cambiamento degli elementi costituenti, fino ad avere una struttura completamente differente, sopratutto negli strati più superficiali dei noduli ulcerati. Altre volte questi due tipi di tessuti si alternano e si compenetrano senza distinzione fra le diverse parti del nodulo.

Anche la sostanza intercellulare assume un aspetto del tutto differente: essa è molto più abbondante, è costituita quasi esclusivamente da sostanza ialina amorfa, solcata da filamenti e fibrille connettivali più o meno sottili. Il rapporto fra so-

stanza amorfa e tessuto fibroso è molto vario: in alcuni punti prevalgono i fasci fibrosi, sì d'assumere l'aspetto di tessuto puramente fibroso.

La sostanza intercellulare si dispone in areole più o meno ampie, più o meno numerose, ripiene di sostanza gelatinosa amorfa.

Gli elementi cellulari sono molti scarsi e morfologicamente molto dissimili tra loro. Alcuni sono rotondeggianti granulosi, con grosso nucleo; altri fusiformi o stellati, anastomizzati fra loro mediante prolungamenti del loro protoplasma.

Le cellule fusiformi, fini, allungate si differenziano ben poco dalle cellule connettivali fusate; possiedono però prolungamenti più sottili e più lunghi. Le cellule stellate presentano il protoplasma irregolarmente ammassato e sono provviste di numerosi prolungamenti disposti a rete intorno al corpo cellulare.

Nei noduli più giovani prevale il tessuto ricco di elementi cellulari rotondeggianti e scarso di sostanza intercellulare; il tessuto areolare, ricco di sostanza ialina amorfa e fornito di rari elementi polimorfi, è molto scarso in essi o manca affatto. Nei noduli neoplastici più adulti si osserva il rapporto inverso; alcuni di essi anzi sono a struttura esclusivamente areolare con scarsi elementi cellulari. Lo stesso rapporto fra i due tipi di tessuti esiste tra la parte basale dei noduli situata nella sottosierosa e la parte più superficiale verso la cavità del peritoneo. Questa differenza di rapporti nella distribuzione dei due tessuti neoplastici si osserva molto più nettamente nei noduli voluminosi ulcerati, come già abbiamo accennato.

Bisogna notare però che questa regolarità nella distribuzione dei due tessuti neoplastici non è costante, chè anzi spesso essi sono distribuiti in maniera e misura irregolare e disordinata.

Diagnosi. — Tutto abbiamo osservato, raccolto, vagliato ed obbiettivamente esposto e descritto che potesse giovare allo scopo del nostro studio: alla diagnosi del caso in esame. Ciò nonpertanto, tale diagnosi presenta difficoltà molteplici, superabili soltanto mediante un'accurata e minuziosa interpretazione del reperto anatomico ed istologico.

Abbiamo detto in principio come la semplice osservazione clinica e le analisi di gabinetto offrissero dati bastevoli alla esclusione di ogni altra affezione degli organi interni che potesse dar luogo alla formazione di un'ascite, conchiudendo che unica probabilità diagnostica, malgrado nulla risultasse di positivo e di evidente alle nostre indagini cliniche in suo favore, rimaneva quella di un neoplasma della cavità addominale. Dichiarammo però di non poterci pronunciare sulla natura di questo se non dopo l'intervento chirurgico.

Nella letteratura consultata non ci pare di aver riscontrato un altro caso in tutto somigliante al nostro: di qui la sua singolarità, di qui la difficoltà nella interpretazione della sua essenza e natura.

Abbiamo detto che, dopo il periodo in cui ha regnato la massima confusione nella descrizione e interpretazione di questi rari neoplasmi dell'addome, nella letteratura si trovano registrati ben pochi casi che siano stati studiati e descritti diligentemente. Si trattava nel nostro caso, in poche parole, di un individuo adulto che non aveva disturbi funzionali ben determinati a carico degli organi addominali a carico dei quali, all'intervento operativo, non si riscontrò poi nessun neoplasma. Quest'individuo presentava numerosissimi noduli neoplastici, ulcerati e non ulcerati,

diffusi su tutto il peritoneo parietale e viscerale, con produzione e deposito in tutta la cavità addominale di copiosissime raccolte di sostanza gelatinosa informe e di cisti a contenuto pure gelatinoso. Rarissimi, dicevamo, sono i casi consimili registrati nella letteratura, e tutti, per quanto noi sappiamo, differiscono dal nostro in qualche particolare pure importante.

Il caso descritto dal Guicciardi è uno dei pochi che presentano molte analogie con esso. Egli con una prima paracentesi aveva estratto liquido di colorito rosso-bruno, torbido, denso, che si divideva in due strati: il superiore rosso-pallido con riflessi giallognoli, l'inferiore fioccoso e di color rosso-bruno. Nelle paracentesi successive aveva ottenuto lo stesso liquido rosso-bruno, sempre più denso e più scuro, che usciva con estrema difficoltà.

All'autopsia l'A. trovò nel cavo peritoneale liquido sanguinolento torbido, e tutto il peritoneo cosparso di nodi di aspetto gelatinoso, di colorito giallo, che in certi punti costituivano degli strati spessi parecchi millimetri, sparsi di emorragie. L'omento era assai ispessito e trasformato in una massa gelatinosa a struttura alveolare; sulla superficie di sezione si osservavano in esso numerose vescicole piene di sostanza gelatinosa.

Sono evidenti le differenze di questo reperto dal nostro: specialmente la differenza del liquido ascitico, la mancanza di grandi accumuli di sostanza gelatinosa e di noduli ulcerati.

L'A. studia e discute il caso dal punto di vista clinico, specialmente in rapporto alla diagnosi differenziale delle affezioni della cellula epatica.

Dal punto di vista anatomo-patologico, istologico e chimico poco tratta: nota soltanto una struttura alveolare e scarsi gruppi di cellule opiteliali in degenerazione: e però diagnostica un cancro gelatinoso primitivo del peritoneo.

Una descrizione più completa dal punto di vista anatomo-patologico ci dà il Nager del suo caso definito come *linfagioendotelioma cistico* del peritoneo. In questo caso però difettano affatto le raccolte di sostanza gelatinosa, e le cisti, voluminose fin quanto un pugno, sono piene di linfa. Merkel e Ruete, come abbiamo detto, dubitano persino della interpretazione istologica del Nager, e credono piuttosto si sia trattato di pseudo-mixoma d'origine appendicolare.

Nel caso descritto dal Tarozzi il liquido ascitico era rossiccio e torbido, contenente scarsi fiocchi, alcuni di aspetto fibrinoso, altri di aspetto gelatinoso; gli accumuli di sostanza gelatinosa erano più scarsi; non vi erano formazioni cistiche. L'A. lo diagnostica un sarcoma d'origine vascolare.

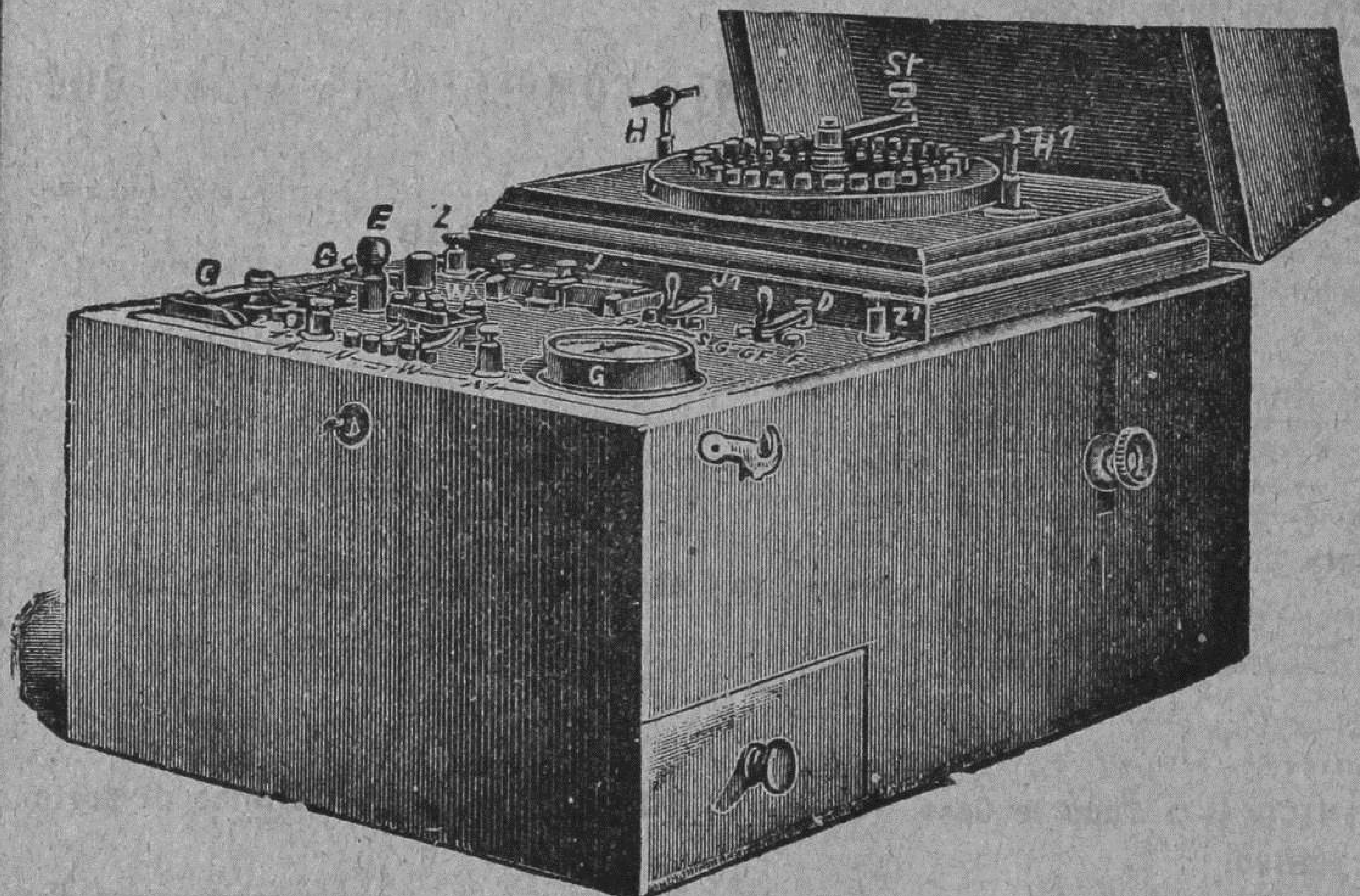
Un'ulteriore disamina dei vari casi descritti, che, più, o meno, somigliano al nostro, sarebbe inutile, perchè essa, date le loro differenze più o meno spiccate, e più per il fatto che di essi soltanto qualcuno rarissimo è descritto anche dal punto di vista istologico, non gioverebbe quasi affatto ad illuminarci nella interpretazione del caso nostro.

Piuttosto gioverà ricordare, per la diagnosi differenziale, quali sono i tumori cistici e non cistici dell'addome che potrebbero confondersi col tumore in esame.

Tra i tumori cistici dell'addome va considerato l'enterocistoma. Esso ha sede costante in vicinanza del diverticolo di Meckel, e frequentemente è in rapporto diretto con l'ombelico. Contro l'enterocistoma, nel nostro caso, parlava anche la

Macchine elettriche per uso medico

Lo sviluppo straordinario che va prendendo l'elettroterapia ci ha indotti ad accordarci con ottime fabbriche perchè ci provvedessero di macchine di **speciale fabbricazione, garantite sia per la bontà assoluta di costruzione, sia per il perfetto funzionamento.** Vi sono in commercio macchine di tipi identici a quelli da noi offerti, a prezzi più convenienti, ma noi preghiamo i signori medici di badare in questi acquisti, più che al prezzo, alla solidità ed al perfetto funzionamento delle macchine, perchè le dieci o venti lire risparmiate nell'acquisto se ne vanno triplicate in spese di riparazioni.



Batteria

ad immersione con sommatore a manovella sistema **Glauert** per corrente continua, indotta e per elettrolisi. Leggera, trasportabile, composta di:

Sommatore di elementi.
Invertitore di corrente.
Galvanometro.
Apparecchio d'induzione.
Accessori.

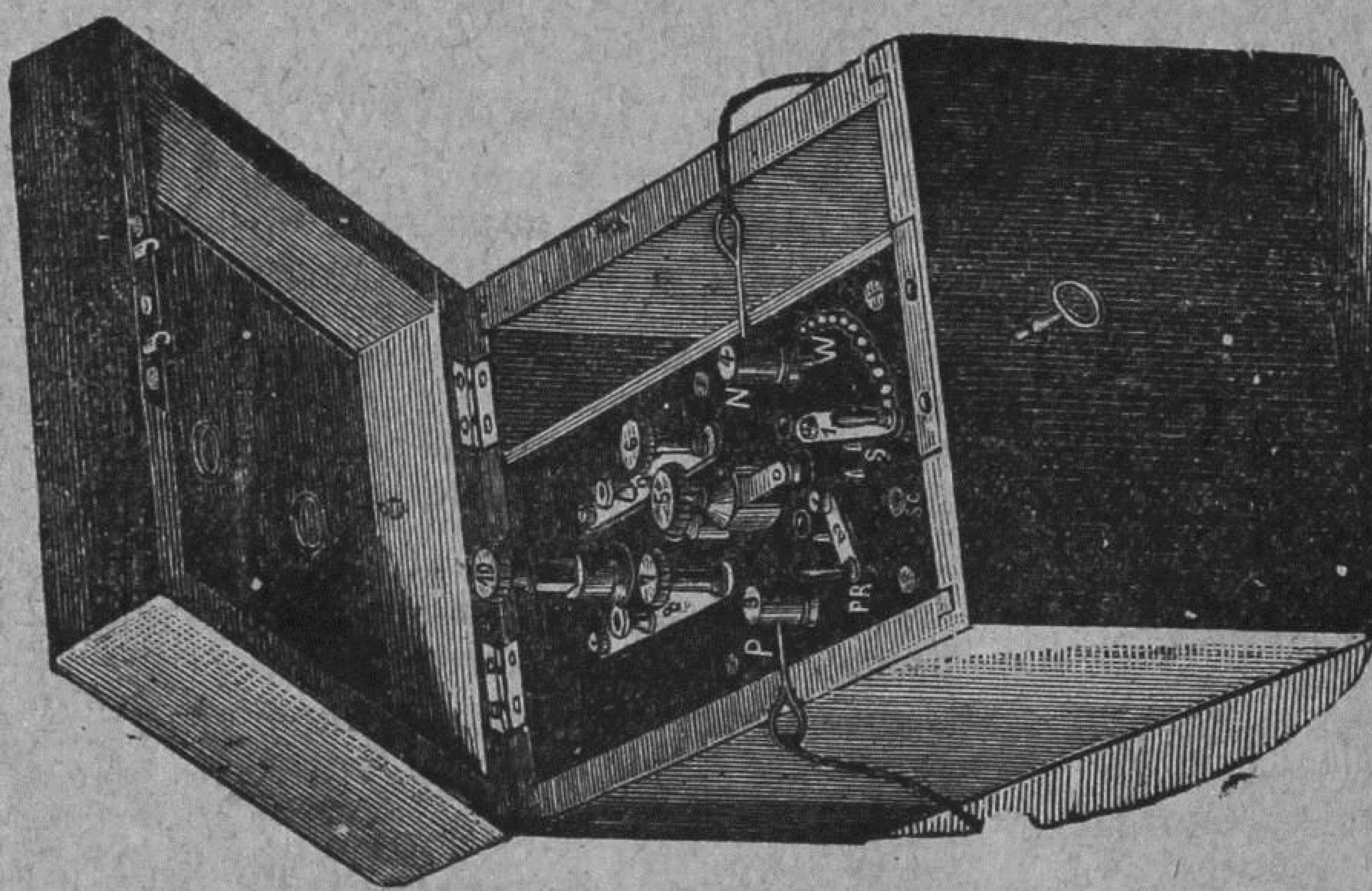
N. 1965 a 20 elementi. L. **145**
» 1966 » 30 » » **175**
» 1967 » 40 » » **200**

La stessa per sola corrente continua ed elettrolisi

N. 1968 a 20 elementi. L. **115**
» 1969 » 30 » » **145**
» 1970 » 40 » » **175**

APPARECCHIO D'INDUZIONE

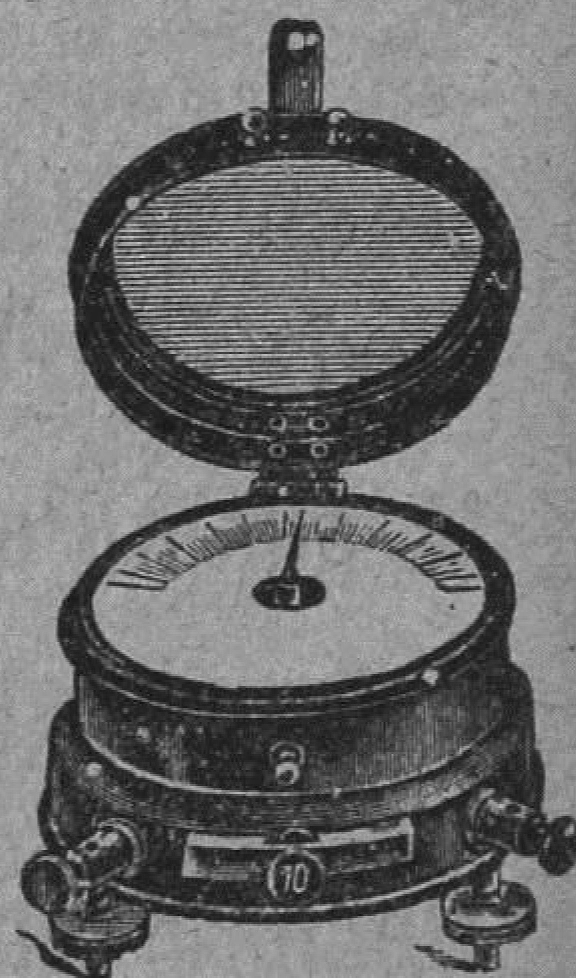
Sistema **MACKENZIE.**



Con due manovelle interruttrici: *a)* per il cambio di corrente; *b)* per regolare la forza della corrente, su base di ebanite e grosso elemento. — Prezzo L. **50.**

Milliamperometro

Assoluto aperiodico con specchio. — L. **60**



I signori medici che ci manderanno le loro ordinazioni accompagnate dalla fascetta di abbonamento godranno del **ribasso del dieci per cento** sui prezzi sopraindicati.

La merce s'intende franco Roma, perciò sono da calcolarsi a parte le spese di imballaggio e trasporto che si calcolano in L. **3.50** per le macchine Glauert, e in L. **2.50** per le Mackenzie.

Il pagamento dovrà essere anticipato, o metà anticipato e metà contro assegno.

Indirizzare vaglia e commissioni all'**Agenzia del Policlinico** in ROMA, via Capo le Case, 18. (1)

Tengano presente i signori Medici abbonati al *Policlinico* che su tutti gli acquisti di Strumenti, Specialità medicinali, Apparecchi elettrici, Libri di medicina, ecc., ecc., che facessero presso l'*AGENZIA del POLICLINICO* (Via Capo le Case, 18, ROMA) hanno diritto allo sconto del 10 %

mancanza di figure istologiche che lontanamente ricordassero elementi strutturali della mucosa intestinale, che il Runkel ha trovato costantemente in 20 casi di enterocistomi riuniti dalla letteratura: follicoli linfatici, ghiandole caliciformi, elementi muscolari, ecc.

L'echinocco multiloculare si escludeva facilmente per i risultati dell'esame chimico del liquido ascitico, la mancanza in esso delle membrane stratificate, scolici ed uncini del parassita.

Fra le due pagine dell'epiploon e del mesenterio sono stati descritti dei tumori cistici, che si originano dal sistema dei vasi linfatici e son dovuti a ritenzione di chilo o di linfa. Per lo più si ha una cisti voluminosa, ma non sono rari i casi di cisti linfatiche multiloculari a contenuto sieroso o chiloso che in qualche modo simulano una forma di pseudomixoma. Tra questi tumori cistici, che consistono in vere linfangiectasie cistiche, ascritti al gruppo dei linfangiomi cistici, ed il nostro caso in esame vi è un carattere differenziale istologico d'importanza fondamentale: nel linfangioma cistico le pareti della cisti sono rivestite di poche cellule endoteliali pavimentose monostratificate, e non vi ha nessun accenno ad una neoformazione e proliferazione cellulare atipica. Nella cisti del caso nostro al contrario abbiamo visto qual grado di polimorfismo cellulare si rinviene e quale proliferazione cellulare neoplastica.

Abbiamo descritto il rivestimento cellulare interno delle formazioni cistiche del caso nostro, costituito da cellule a tipo epiteliale, cilindriche o cubiche, bene allineate, sì da mentire acini e tubuli adenomatosi. Queste formazioni facevano pensare ad un tumore di natura epiteliale. Ma, insieme ad esse, vi erano dati e caratteri bastevoli a far escludere in maniera recisa l'epitelioma. Cellule di natura tipicamente connettivale-sarcomatosa di grandezza varia, alcune rotondeggianti, altre allungate, fusiformi; le une con protoplasma scarsissimo e granuloso, con nucleo, relativamente al corpo cellulare, molto voluminoso e fornito di reticolo cromatinico bene evidente; le altre allungate, con protoplasma granuloso, con nucleo ovalare o rotondo, unico o doppio, riunite a fasci in mezzo a travate di tessuto fibroso-connettivale di sostegno. Elementi rotondo-cellulari ed elementi fuso-cellulari molto numerosi, ma senza distribuzione speciale, senza disposizione in tubuli ed acini, ma irregolarmente e disugualmente raggruppati fra le maglie più o meno spesse dello stroma connettivale. Altrove le cellule allungate, fusiformi, son più ricche di protoplasma e sono anche riccamente fornite di prolungamenti protoplasmatici che si intrecciano e si anastomizzano a fasci con quelli delle cellule circostanti; sono variamente distribuite in mezzo ad una sostanza informe ialina. Tutti questi caratteri discordano profondamente col concetto di un tumore epiteliale.

D'altronde le apparenze epiteliali delle cellule di rivestimento delle cisti spiegano perchè una serie numerosa di sarcomi e di endoteliomi del peritoneo furono illustrati come cancri da altri autori, ma debbono, secondo noi, essere interpretati in armonia col concetto di una neoplasia connettivale.

Nelle prime pagine del presente lavoro, fra i ricordi anatomici del peritoneo, abbiamo accennato agli stomi e lacune linfatiche di Ranvier, e alle cellule germinative le quali, in condizioni fisiologiche, hanno la proprietà di germogliare e riprodursi per rinnovare gli strati dell'endotelio circostante.

Di tutto ciò a noi pare di riscontrare un corrispettivo, con le relative alterazioni patologiche, nelle formazioni istologiche più semplici e più iniziali descritte nel caso nostro.

La figura n. I, riprodotta fedelmente dal vero, con i suoi diverticoli e con i suoi recessi, a noi pare corrisponda ad una lacuna linfatica dilatata, le cui pareti, per un processo di attiva proliferazione delle sue cellule di rivestimento, mandino diramazioni nel tessuto sottosieroso. La cavità della lacuna linfatica appare ripiena di una sostanza amorfa, di cui diremo. E quegli aggruppamenti cellulari numerosissimi, senza sostanza intercellulare, che non hanno i caratteri dei linfociti, nè quelli di elementi endoteliali, disposti allo sbocco della lacuna, fanno pensare a nuclei di cellule germinative in attiva proliferazione. Sono elementi evidentemente di natura connettivale, parvi-rotondo-cellulari.

A noi pare che quivi si debba ricercare il primo inizio della neoplasia, come se quivi l'agente ignoto abbia esplicato la sua prima azione patogena, trovando nelle cellule germinative il terreno più adatto al suo attecchimento e più affine alla suanatura.

È verosimile che, secondariamente alla intensa proliferazione cellulare, che avviene sullo sbocco della lacuna linfatica, questa, in seguito alla occlusione del suo sbocco, debba dilatarsi, come per effetto dell'accumularsi nel suo lume di una sostanza che prima non si produceva, oppure trovava la possibilità di riversarsi nella cavità della sierosa. Da questo fatto iniziale, da questa dilatazione consecutiva della lacuna linfatica a noi pare possa avere origine la formazione delle cisti più elementari, le quali poi, per virtù intima delle loro cellule di rivestimento e per le proprietà neoformative da cui esse sono invase per effetto della affezione neoplasica, tendono ad acquistare in volume e ad organizzarsi in un tessuto patologico sempre più complesso.

Resta sempre a spiegare la natura delle cellule epitelialiformi di rivestimento delle cisti, e ancora l'origine della sostanza gelatinosa in esse contenuta e fuori di esse variamente distribuita. Come dalle cellule endoteliali possono avere avuto origine e formazione le cellule d'aspetto epiteliale delle nostre cisti?

Ribbert definisce l'endotelio come uno strato di cellule appiattite e disposte in una sottile membrana, riunite da una scarsa sostanza cementante, le quali rivestono le cavità sierose, i vasi sanguigni e linfatici, gli spazii interstiziali dei connettivi.

Qui giova richiamare quel che abbiamo detto in principio: analogamente a ciò che hanno ammesso Rubens e Lejars in rapporto all'endotelioma delle sierose articolari, si può pensare che le cellule endoteliali del peritoneo, divenute sede di sviluppo di un processo neoplastico, proliferando diano luogo dapprima alla formazione di tuboli rivestiti da cellule a tipo epiteliale, e poi, la loro natura connettivale prendendo il sopravvento sul loro carattere acquisito di cellule di rivestimento, diano luogo alla formazione di tumori connettivali.

Abbiamo pure accennato che le cellule endoteliali, in condizioni patologiche, possono dare origine ad elementi di forma epiteliale.

Ciò si può verificare anche nelle flogosi acute e croniche degli endotelî. Vi ha nella letteratura una grande messe di studi e di ricerche sulle flogosi delle membrane endoteliali, i cui risultati portano ad ammettere che in ogni processo infiammatorio acuto o cronico degli endotelî si può riscontrare una vera e completa me-

tamorfosi cellulare, consistente nella trasformazione delle cellule pavimentose endoteliali in cellule di forma epiteliale cilindrica o cubica.

Il Ribbert ha osservato questo fenomeno negli endotelî dei capillari e delle vene della milza nella iperemia flogistica di quest'organo, sì che il vaso rassomigliava ad un tubo ghiandolare. Nelle flogosi delle sierose peritoneale pleurica e pericardica questi fatti sono stati osservati più volte da parecchi autori. Ciò dimostra che lo stimolo flogistico può indurre un polimorfismo spiccato nelle cellule endoteliali.

Lo stesso fenomeno, e a più forte ragione, può pensarsi che avvenga sotto l'azione dello stimolo neoplastico. E difatti esso è stato riscontrato più volte nelle neoformazioni maligne degli endotelî.

Il Krompecher ha descritto formazioni a tipo epiteliale, di forma cilindrica nell'endotelioma del testicolo. Lubarsch ha riscontrato presenza di cellule cilindriche epitelialiformi nelle metastasi di un endotelioma della pleura. Beck le ha descritte in un emangioendotelioma dell'omero.

Volkmann ha descritto ed illustrato questi fenomeni di metamorfosi cellulari nei tumori della parotide, nei quali il polimorfismo è evidente, dalle cellule pavimentose monostratificate alle cellule cilindriche e cubiche, che mentiscono perfettamente gli epitelî.

Non mancano dunque le prove della capacità degli endotelî di assumere caratteri e conformazioni epiteliali nei loro processi neoplastici. Così rimane perfettamente spiegata la presenza di cellule di rivestimento delle pareti cistiche di forma epiteliali, in mezzo a formazioni cellulari prettamente connettivali, quali noi abbiamo descritto nella neoplasia in esame. Inoltre non meraviglierà se un tessuto, capace di tante spiccate proprietà formative fisiologiche e patologiche, conservi e dimostri vivaci proprietà secretive nelle sue manifestazioni neoplastiche.

Abbiamo già parlato delle proprietà secernenti degli endotelî in condizioni fisiologiche e in condizioni patologiche, e abbiamo visto come, tra gli altri prodotti di secrezione, gli endotelî possono secernere anche grande quantità di sostanze mucoidi e ialine. Questi prodotti di secrezione, raccogliendosi dentro il lume dei tubi e degli spazî endoteliali, ne dilatano le pareti: e le cellule di rivestimento di queste assumono, come si disse, forma cubica e cilindrica, mentendo così delle vere formazioni adeno-epiteliomatose.

Vi sono però degli autori che ritengono queste sostanze mucoidi e colloidi siano dovute non a secrezione, ma a fenomeni di degenerazione mucosa delle cellule neoplastiche. Friedreich, Glockner, Zahn ed altri ritengono si tratti di vera secrezione colloide delle cellule; Bormann, Fuyanami, ecc. sono per i fenomeni di degenerazione protoplasmatica; Lubarsch ammette tanto i fenomeni degenerativi come i fenomeni secretivi della cellula.

Per le esperienze di Heidenhain e di altri, sono indiscusse le proprietà secretrici degli endotelî in condizioni fisiologiche. Nei neoplasmi queste proprietà secretrici, subendo speciali alterazioni, daranno luogo a secreti patologici.

Borst del resto ha visto che gli endotelî possono secernere sostanza mucosa anche in condizioni fisiologiche, e in rapporto a questo fatto ha messo la genesi delle grandi quantità di sostanze mucose e ialine che frequentemente si rinvengono nei tumori endoteliali delle sierose.

Che nel caso nostro si tratti di secrezione degli elementi cellulari ci è dimostrato anche dal fatto che nelle cisterelle ripiene di sostanza mucosa o gelatinosa, le cellule di rivestimento e le cellule proprie del neoplasma erano integre e non presentavano nessun fenomeno di degenerazione protoplasmatica.

Per concludere, di che natura era adunque il nostro neoplasma? dove esso ha avuto origine? per quali vie si è diffuso?

Non ripeteremo i caratteri microscopici di esso, già descritti di sopra nel reperto istologico: da essi e dalla critica diagnostica differenziale su riferita balza evidente il concetto che si tratti di un tumore del peritoneo di natura sarcomatosa mista, a cellule rotonde e a cellule fusate.

Che non fosse un endotelioma o un peritelioma del peritoneo, si deduceva specialmente dal fatto che mancava la caratteristica varietà di grandezza delle cellule, e, sopratutto, mancava la tipica distribuzione di esse intorno alle pareti dei vasi sanguigni e linfatici.

Oltre il tessuto sarcomatoso, abbiamo descritto anche un tessuto mixomatoso tra i costituenti istologici del nostro tumore.

Fino ai tempi di Virchow i mixomi furono confusi con ogni altra specie di tumore colpito da degenerazione mucosa. Oggi i mixomi sono considerati da alcuni come residui embrionarî, i quali, secondo la teoria del Conheim, costituirebbero quasi il germe latente del neoplasma, capace di risvegliarsi a nuova vitalità e di svilupparsi sotto l'azione di un altro stimolo patologico qualsiasi. E quest'opinione sarebbe in armonia col fatto che nella vita fetale il tessuto mucoso è molto diffuso nell'organismo umano; nell'organismo completo, esso persiste in condizioni fisiologiche soltanto intorno all'ombelico, dove rappresenta i residui della gelatina di Wharton, nel corpo vitreo del bulbo dell'occhio e sotto le valvole del cuore.

Altri ritengono che il mixoma rappresenti ed esprima il prodotto di un'evoluzione metatipica dei tessuti connettivi.

Ad ogni modo, oggi si conviene da tutti gli autori che il mixoma è un tumore in cui il muco non rappresenta un prodotto degenerativo del corpo cellulare, ma nasce insieme con la cellula e di essa costituisce un elemento componente essenziale.

Noi pensiamo che la nostra neoplasia abbia avuto la sua prima origine nelle lacune linfatiche del peritoneo, in corrispondenza delle quali noi abbiamo riscontrato e descritto le manifestazioni sue più iniziali, consistenti in aggruppamenti parvi-globo-cellulari di natura sarcomatosa.

A questo punto possiamo porci un quesito abbastanza difficile. Noi non abbiamo riscontrato presenza di neoplasmi a carico dei vari visceri profondi; abbiamo riscontrato unicamente a carico della sierosa peritoneale una ricchissima efflorescenza di noduli neoplastici. Questa neoplasia del peritoneo si è originata in un'unica sede ben circoscritta del peritoneo, e poi da questa si è diffusa a tutta la sierosa, oppure in vari punti del peritoneo, in corrispondenza di molteplici lacune linfatiche, hanno avuto origine, l'una indipendentemente dall'altra, varie manifestazioni neoplastiche, senza che le une siano seguite secondarie alle altre per un fenomeno di metastasi?

In questo caso entreremmo necessariamente nel concetto della discrasia neoplastica, nel concetto di una vera sarcomatosi del peritoneo o peritonite sarcomatosa. Non abbiamo dati di fatto nè ragioni critiche teoriche bastevoli ad escludere questa ipotesi.

È vero che, fra i tanti, non abbiamo riscontrato un nodulo neoplastico che, per i suoi caratteri, potesse farci credere di rappresentare la prima manifestazione di questa eruzione neoplastica. Ma, con tutto ciò, non possiamo escludere neppure la ipotesi dell'esistenza di un nucleo primitivo di germi aberranti del foglietto mesodermico dell'embrione, nel quale la neoplasia avrebbe trovato il suo primo focolaio d'origine, e dal quale poi, in secondo tempo, distaccandosi e diffondendosi per numerose vie emissarie piccoli nuclei cellulari neoplastici, sarebbero derivati, in linea diretta od indiretta, tutti gli altri noduli sarcomatosi.

Ad ogni modo, bisogna notare che in queste forme di tumori maligni delle sierose è quasi sempre vano il tentativo di precisarne il punto primo di origine, perchè le reti dei vasi linfatici vengono invase con una rapidità straordinaria dagli elementi neoplastici migranti, tanto che, come dice il Ménétrier, non si riesce quasi mai a stabilire chiaramente se la proliferazione iniziale della neoplasia abbia avuto luogo sul rivestimento endoteliale della sierosa o nei vasi linfatici della sottosierosa.

Virchow ammetteva il contagio umorale dei tessuti normali.

Chuquet ammette che l'infezione peritoneale è dovuta a linfoangioiti neoplasiche. Courtois-Suffit attribuisce ai vasi linfatici l'ufficio di disseminare i prodotti neoplasici nella sierosa peritoneale.

Erlich fin dal 1880 aveva notato che nelle sierose la generalizzazione dei tumori maligni non avviene sempre per le vie linfatiche, ma delle volte essa avviene in località distanti ben separate, come se le superficie siano seminate direttamente dai prodotti liberi del tumore, Ménétrier, Quinke, ecc., hanno attribuito la generalizzazione del cancro delle sierose alle cellule cancerigne sospese nel liquido ascitico. Aslanian ammette che l'infezione dei vasi linfatici può aversi soltanto per un territorio limitato e sempre nel senso della corrente della linfa, e si schiera decisamente in favore della disseminazione diretta mediante le cellule epiteliali attraverso il versamento ascitico. Egli adduce numerose prove in favore di questa ipotesi, come quella per es., che la laparotomia nei casi di tumori ovarici più volte ha determinato la peritonite cancerosa post-operatoria, in seguito alla rottura di una sacca cistica e a diffusione del contenuto nella cavità peritoneale.

Noi, avendo riscontrato nel liquido ascitico del caso nostro scarsi aggruppamenti cellulari a caratteri dubbî perchè in via di degenerazione, e specialmente per il fatto che molti noduli neoplastici erano in esso ulcerati, condizione che pare favorisca la seminagione di elementi cellulari infettanti nei versamenti delle sierose, non vorremo escludere *a priori* la possibilità di questa via di diffusione tante volte dimostrata.

Ma, in contraddizione delle osservazioni di Aslanian, noteremo soltanto che le metastasi per via linfatica possono verificarsi non soltanto nel senso della corrente della linfa, ma anche in senso retrogrado, come è stato dimostrato da numerose osservazioni.

Nel nostro caso, come abbiamo detto, secondo ogni probabilità, la neoplasia si è iniziata in corrispondenza delle lacune linfatiche della sierosa peritoneale, e in tutte le sue manifestazioni ulteriori più complesse ha sempre presentato una localizzazione netta nella sottosierosa del peritoneo viscerale e parietale, senza mai oltrepassarne i confini. Dato tutto ciò, e dati i rapporti delle reti linfatiche del peritoneo,

secondo noi, nel caso nostro, la diffusione della neoplasia sarebbe avvenuta almeno prevalentemente per via linfatica, senza escludere che possa essere avvenuta trapiantazione immediata di elementi sarcomatosi sospesi nel liquido ascitico.

Per concludere, dobbiamo dire che nel caso nostro si trattava di una *mixo-linfangio sarcomatosi cistica* diffusa di tutta la sierosa peritoneale, originatasi primitivamente in questa sierosa in corrispondenza delle sue lacune linfatiche.

All'ill.mo prof. Ferretti, che mi ha permesso di studiare questo caso, i miei ringraziamenti e la mia gratitudine.

BIBLIOGRAFIA.

ASLANIAN. *Péritonite cancéreuse.* 1895.
AUGAGNEUR. *Tumeurs du mésentère.* Thèse d'agrégation de Paris.
BAGAROTTI. Tesi di laurea, Università di Roma, 1910.
BENIVIENI. *De abdominis nonnullis admirandis morbis.*
BERNAYS. *Sarcoma of the mesentery.* Annals of Surgery, 1902.
BERGMANN. *Trattato di Chirurgia pratica.*
BIRSCH-HIRSCHFELD. *Lehrbuch d. Path. Anat.*, Bd. II, 1895.
BIZZOZZERO e SALVIOLI. *Sulla struttura e sui linfatici delle sierose umane.* Archivio per le Scienze mediche, 1876.
BLUM. *Ueber cystische Tumoren des Peritoneums.* Zusam Referat in Centralblatt f. d. Grenzbeg d. Med. u. Chir., 1902.
BORST. *Die Lehre von den Geschwülsten.* 1903.
BORST. *Habilitationsschrift. Ueber das Verhalten der Endothelien.* 1897.
BONAMY. Thèse de Paris, 1907.
BROUARDEL, GILBERT et THOINOT. *Les maladies du péritoine. Traité de Médecine et de Thérapie.*
CAMUS. Thèse de Paris, 1891.
CHUQUET. Thèse de Paris, 1879
CLAUDE et CHARLES LEVI. *Cancer colloïde du péritoine.* Arch. gén. de Médecine, 1895.
CIACCIO. *Considerazioni sui peritelii e periteliomi.* Archivio di Anat. patol. e Scienze affini, 1909.
CORNIL et RANVIER. *Manuel d'histologie pathologique.*
COSENTINO. *Contributo allo studio degli endotelî dell'ovaio.* Annali Istituto di Clin. chirurgica di Roma, 1909.
CRUVEILHIER. *Anat. patol*, vol. IV.
DE GIOVANNI. Gazzetta medica italiana delle Provincie venete, 1883.
DEPOIX. *Études des épanchements chyliformes du péritoine.* Thèse de Paris, 1889.
EBERTH und SPUDE. *Endothelioma tubulare et folliculare.* Virchow's Archiv, Bd. 151.
ERLICH. *Zur Diagnostik der carcinomatosen Pleuritis.*
EVE. *Myxosarcome.* Trans. of the path. Soc. of London, 1886.
FRANKEL. *Ueber prim. Endothelkrebs.* Berlin. klin Wochenschrift, 1892.
FRANÇOIS. *Le asciti lattiginose.* Gaz. des hôp., 1899.
GLOCKNER. *Ueber den sogenannten Endothelkrebs des serösen Haüte.* Zeitschr. für Heilkunde, 1897.
GOLDSCHMITT. Inaug. Dissert., Zürig, 1867.
GUICCIARDI. *Caso di cancro gelatinoso primitivo del peritoneo.* La Clinica med. italiana, 1898.
HACKSPILL. *Ein seltener Fall von Fibro-mixoma cavernosum Mesenterii.* In. Diss. Würzburg, 1898.
HAMBURGER. Ziegl. Beiträge. Bd. 93.
HAMMARSTEN. *Chimica fisiologica.*
HAUSEMANN. *Die mikrosk. Diagnose der bösartigen Geschwülste.* 1906.
HEIDENHAIN. Pflüger's Arch, Bd. 156 (1894) und 62 (1896).
HENKE. *Mikroskopische Geschwülstdiagnostik.* 1906.
KROMPECHER. *Ueber endotheliale Geschwülste.* Virchow's Archiv, Bd. 151.
KRUKENBERG. *Beiträge zur Kenntniss der Perithelioma Ovarii.* Zeitschrift für Geb. und Gynäk., Bd. 41.
LANCEREAUX. *Cancer colloïde du péritoine.* Atlas anat. path., II, p. 43.
LANCEREAUX. *Endothélium du péritoine.* Archives de Médecine, 1876.
LANCEREAUX. *Sarcome généralisé du péritoine.* The Cancers, 1892.

LEJARS et RUBENS. *I sarcomi primitivi delle sinoviali articolari.* Revue de Chirurgie, 1910.
LUBARSCH. *Endotheliom,* in Lubarsch-Ostertag's Ergeb., 1895.
MÉNETRIER. *Cancer. Traité de médecine et de thérapeutique de Brouardel, Gilbert et Thoinot.*
NOTHNAGEL. *Erkrankungen des Darms und des Peritoneums.* 1903
MÖNKEBERG. *Ueber das Verhalten der Pleuroperitonealepithelien.* Ziegler's Beiträge, Bd. 34.
ORLOW. Pflügers' Archiv. Bd. 51.
PALAZZO. *Contributo alla conoscenza del perițelioma.* Clin. Chir., 1909.
PÉAN. *Leç. clin. chirurg.,* 1886.
RANVIER. *De l'endothélium du péritoine.* Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences, 1891.
RANVIER. *Histologie pathologique.*
RAVENNA. *Alcune considerazioni sui tumori endoteliali.* Pathologica, 1909.
REICHENBACH. *Chylöser Ascites.* Virchow's Archiv, Bd. 123.
RENVERS. *Ascites chylosus.* Berl. klin. Wochenschr., 1890.
RIBBERT. *Das pathologische Wachstum,* 1896
RIBBERT. *Ueber das Endothel in der pathologischen Histologie.* Vierteljahrsschr. der Naturforsch. Gesellsch., Zurich, Bd. 41, 1896.
RIBBERT. *Die Geschwülstlehre.* Bonn, 1904.
ROBIN. *Récherches anatomiques sur l'epitélioma des séreuses.* Journal de l'Anat. et de la Physiol., 1869.
ROKITANSKI. *Handbuch d. path. Anatomie.* Bd. III.
ROTH. *Ueber Enterokystome.* Virchow's Archiv, Bd 86.
RUETE. *Ueber Gallertkarcinose des Peritoneums.* Inaug. Diss. Strassburg, 1907.
RUNKEL. *Cystische Dottergangsgeschwülste.* Inaug. Diss. Marburg, 1897.
SCHULTZ. *Das Endothelcarcinum.* Archiv des Heilkunde, 1876.
SICK. *Ueber Lymphangiome.* Virchow's Archiv, Bd. 170, n. 172.
SSOBOLEW. *Multiple Tumoren am Magen und Darm usw.* Virchow's Archiv, Bd. 161.
TAROZZI. *Sul cosidetto cancro gelatinoso primitivo del peritoneo.* Lo Sperimentale, 1909.
TAROZZI. *Sullo pseudomixoma del peritoneo d'origine appendicolare.* Arch. per le Scienze mediche, 1909.
TILGER. *Lymphcysten im Lig. hepatogastricum.* Virchow's Archiv, Bd. 139.
TOURNEAUX. *Recherches sur l'épithélium des séreuses.* Journal de l'Anat., 1874.
TOURNEAUX et HERMANN. *Recherches sur quelques épithéliums plats.* Journal de l'Anat., 1876.
TRAINA. *Contributo alla conoscenza degli endoteliomi primitivi della pleura.* Congresso dei Patologi italiani, 1909.
VEIL. *Etude sur la pathogénie des ascites chyliformes.* Thèse de Paris, 1882.
VIRCHOW. *Pathologie des tumeurs.*
VIRCHOW. *Die Krankhaften Geschwülste.* Berlin, 1864.
VOLKMANN. *Die endotheliale Geschwülsten.* Deut Zeitschr. f. Chir., 1895.
WALDAYER. *Die Entwiklung der Carcinoma.* Virchow's Archiv, Bd. 55.
WALDAYER *Anat. pathologica.* Vol. II.
WEGENER. *Ueber Lymphangiome.* Langenbeck's Archiv, Bd. 20.
WERTH. Archiv für Gynäkologie, Bd. 23.

Auto-riassunto.

Per lo studio dell'argomento, l'A. piglia le mosse da un caso clinico di tumore peritoneale di interesse singolare, nel quale all'intervento operatorio si riscontrò la presenza di numerosissimi noduli neoplastici, ulcerati e non ulcerati, diffusi su tutto il peritoneo parietale e viscerale, con produzione e deposito in tutta la cavità addominale di copiosissime raccolte di sostanza gelatinosa informe e di cisti a contenuto gelatinoso. Espone i risultati dell'esame chimico del contenuto peritoneale, e dell'esame microscopico dei prodotti dell'eruzione neoplastica. Ritiene che tale neoplasia abbia avuto la sua prima origine nelle lacune linfatiche del peritoneo, in corrispondenza delle quali ha riscontrato le manifestazioni più iniziali del processo neoformativo. Conclude dicendo che si tratta di una mixo-linfangio-sarcomatosi cistica primitiva generalizzata a tutta la sierosa peritoneale.

Fa una disamina completa della letteratura sull'argomento, e mette in rilievo le differenze essenziali esistenti fra i casi finora noti e il caso in esame.

III.

ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal senatore prof. F DURANTE

Sul potere antitossico delle glandole linfatiche

per il dott. FILIPPO LOFARO.

Dopo che Nencki e Giacosa (1) hanno infirmato, in base alle loro ricerche, l'antico dogma di Pasteur sull'assenza di microorganismi nei tessuti di animali normali, l'attenzione e l'attività di moltissimi studiosi fu attratta sulla questione se nei varî organi di individui sani siano o no contenuti dei microorganismi; questione d'importanza grandissima per i patologi e più ancora per i chirurgi. Da molti negata, fu dai più risolutamente affermata la presenza di germi nella milza, nel fegato, nelle glandole linfatiche, nel midollo delle ossa di individui sani ed il Verneuil (2) nel 1886 fondava, sulla scorta di dati clinici, la sua geniale teoria *del microbismo latente* colla quale stabiliva la possibilità che microorganismi patogeni rimangano inoffensivi per lungo tempo in varie parti dell'organismo fino, a quando per una causa occasionale qualunque essi possano invadere l'organismo stesso provocando le più gravi forme patologiche.

E d'allora la questione ha sempre più appassionato i varî sperimentatori i quali furono maggiormente spinti a più vaste e numerose ricerche, che però portarono a risultati spesso contraddittorî. Così, mentre Rindfleisch (3), Meissner (4), Van der Broek, Watson Cheyne, Ewart, Zahnn (5), Hauser (6), Kraus (7). Neisser (8), Opitz (9), e più tardi Chilles (10), Morgan (11), Vecchi ed altri sostengono la sterilità dei tessuti di organismi sani, per contrario dopo Nencki e Giacosa, Rosenberger (12), Tiegel (13), Hoffmann (14), Horsley (15), Zweifel (16), Zahor (17), Yaubert (18), Wysokowicz (19), Loomis (20), Pizzini (21), Spengler (22), Perez (23), Stern (24), Manfredi (25), Viola (26), Bizzozzero (27), Simoncini (28), Ribbert (29) Kälble (30), Mirto (31), Carrière e Vanverts (32), Schnitzler (33), Pusateri (34), Ford (35), Quensel (36), Rogozinski (37), Wrzosek (38), Harbitz (39), Bartel (40), Schwarz (41), Furst (42), Soprana (43), Calmette e Guerin (44), Selter (45), Hess (46), Rabinowitsch (47), hanno trovato batteri nella massa di organi o di tessuti quali le glandole linfatiche, il fegato, la milza, di animali sani.

Avere potuto stabilire in modo indubbio che organi sani di individui sani contengano germi, senza che i singoli organi ed il generale dell'organismo risentano alcuna influenza, è prova inconfutabile della possibilità che i batteri

possano rimanere inoffensivi nella compagine dei tessuti, poichè non è possibile pensare che, in un numero così vasto di ricerche tanto accurate, i germi isolati siano il prodotto di inquinamento accidentale. D'altra parte è facile poter supporre che lo scarso numero di risultati negativi sia dovuto in parte alla insufficiente quantità di tessuto innestato in rapporto alla scarsezza di germi contenuti negli organi ed in parte anche al non abbondante numero di esperienze eseguite, poichè non è da dimenticare che non in tutti gli individui sani, ma solo in una percentuale è possibile isolare germi dagli organi.

La percentuale di casi nei quali i germi patogeni sono ospiti inoffensivi dell'organismo è varia per i varî organi: essa è scarsissima secondo alcuni ricercatori per la milza (Carrière e Vanverts, Wrzosek, Schwarz); pel fegato (Wrzosek, Schwarz) e per il midollo osseo (Rzegocinski, Schwarz), per molti altri ricercatori invece la milza, il fegato, il midollo delle ossa sono sempre sterili (Selter, Perez). I germi dalle glandole linfatiche invece si possono isolare molto frequentemente: secondo Loomis nel 40 per cento; secondo Pizzini nel 37 per cento; secondo Perez nell'88.63 per cento; secondo Kälble nel 75 per cento nel maiale, nell'8.69 per cento nell'uomo; secondo Quensel nel 21.27 per cento; secondo Rogozinski nell'89.47 per cento; secondo Wrzosek nel 50 per cento; secondo Hess nel 22 per cento. Tutti i ricercatori sono d'accordo nello stabilire che è nelle glandole linfatiche che si trovano nella pluralità dei casi i germi.

Davanti a tali dati di fatto sorse spontanea la domanda: come mai germi vivi ed attivi vengono con tanta frequenza ritrovati nei gangli e possono permanere in essi in condizioni sì fatte senza danneggiare l'organismo che li ospita? Tali questioni furono oggetto di accurati studi e di pazienti ricerche che hanno portato un grande contributo alle nostre conoscenze.

A parte la questione se è possibile, attraverso la cute e le mucose integre, il passaggio di germi nel sottocutaneo o se occorrano microtraumi e lesioni di continuo perchè i batteri pervengano sotto cute e negli strati sottomucosi, non esiste ormai più alcun dubbio ch'è per la via linfatica che i microorganismi comunemente dal sottocutaneo pervengono nella circolazione.

Wrzosek, per dimostrare quale sia la via per la quale i germi arrivino dal tubo gastroenterico nel circolo e negli organi interni, ha allacciato il dotto toracico ed ha somministrato col cibo a dieci cani per due giorni delle culture in brodo di diversi microbi: prendendo poi in esame la milza, il fegato, il polmone, le glandole linfatiche mesenteriche e bronchiali, l'urina, la bile, il sangue ha potuto constatare, in tutti i dieci esperimenti, che le glandole linfatiche mesenteriche contenevano in grande quantità i germi fatti ingerire, mentre nelle glandole linfatiche bronchiali li ha potuto isolare una volta sola ed in un caso nel quale i microbi erano stati somministrati al cane colla sonda esofagea per cui non era impossibile l'infezione diretta della trachea;

mai gli fu possibile coltivare i germi dati in pasto all'animale dalla milza, dal fegato, dal polmone, dal sangue, dall'urina, dalla bile. Facendo poi ingerire i germi e non allacciando il dotto toracico in quattro gatti e in quindici cani ha trovato tredici volte i microbi nelle glandole mesenteriche, cinque volte nei polmoni, due volte nei muscoli, due volte nelle glandole bronchiali, una volta nella milza, nei reni e nel midollo osseo.

Boeri (48) dopo aver praticato la fistola del dotto toracico nei cani iniettava nel sottocutaneo dell'animale dosi mortali di coltura di carbonchio o di pneumococco e raccoglieva, di tempo in tempo, la linfa dal dotto toracico fistolizzato ed il sangue dalla giugulare. Ha potuto constatare che mentre dalla linfa poteva isolare i germi mezz'ora dopo dell'iniezione della coltura fino alla morte dell'animale, dal sangue li poteva coltivare soltanto durante l'agonia, il che lo ha portato ad ammettere che dal sottocutaneo i microrganismi venivano trasportati nella circolazione esclusivamente per la via linfatica.

Calmette e Guerin (49), in base alle loro ricerche, hanno potuto stabilire che i bacilli tubercolari dall'intestino pervengono al polmone attraverso i vasi linfatici e la catena linfatica.

Noetzel (50) iniettando nell'articolazione del ginocchio delle colture di piocianico ha trovato i bacilli dopo cinque minuti nelle glandole linfatiche inguinali, crurali, iliache, lombari e poco dopo nel sangue. A conclusioni presso a poco uguali erano pervenuti prima di lui Braunn (51) e Jaffe (52).

Findel (53) ha potuto constatare in quattordici cavie, alle quali aveva dato per ingestione prodotti tubercolari, che in nessuna si erano stabilite alterazioni tubercolari pulmonali, ma che però frequentissimamente si erano determinate tumefazioni delle placche del Peyer, delle glandole mesenteriche e delle glandole cervicali.

Uffenheimer (54) ha provato sperimentalmente in animali neonati la infezione tubercolare per la via gastro-intestinale per ingestione di bacilli tubercolari. Egli ha visto che dopo qualche giorno dall'ingestione di un pasto copioso di bacilli questi si trovano nelle glandole linfatiche mesenteriche, dell'epiploon, dell'ilo del fegato mentre in queste ultime non fu dimostrabile la presenza quando la quantità di bacilli fatti ingerire era scarsa.

Da tutte queste esperienze, e da molte altre che non cito per amore di brevità, resta adunque comprovato che i germi sia che provengano dallo esterno per la superficie cutanea o per le mucose, per arrivare al sangue ed agli organi interni, attraversano le vie linfatiche. Parrebbe a prima vista che sia questa la sola ragione per la quale più frequentemente si trovano i microrganismi nelle glandole linfatiche. Se però questo dato di fatto ci fa comprendere facilmente il perchè della facile infettività del sistema linfatico e se spiega il fatto clinico ripetutamente osservato che ad un focolaio infettivo segue immediatamente l'ingorgo e spesso l'infezione dell'apparato glandolare

linfatico della regione, non ci dà ragione del perchè spesso i germi si trovino inoffensivi nelle glandole linfatiche e perchè spesso vediamo esaurire in queste delle infezioni che in altro tessuto avrebbero raggiunto la loro completa evoluzione.

Ricerche ulteriori però hanno esattamente chiarito queste questioni.

Nel 1890 Arloing (55) ha potuto stabilire che parti di glandole tubercolari, inoculate in cavie ed in conigli, non provocavano in questi manifestazioni di sorta, mentre nelle prime davano una forma di tubercolosi attenuata e deduceva che il virus tubercolare nel suo passaggio attraverso glandole linfatiche perdeva una parte della sua virulenza.

Phisalix (56) ha dimostrato che la virulenza del bacillo del carbonchio s'attenua per il passaggio attraverso le glandole linfatiche.

Rosa (57) avendo constatato che le inoculazioni di masse caseose di glandole tubercolari non producono le lesioni di necrotubercolosi che si sogliono determinare colle iniezioni di colture sterilizzate di bacilli tubercolari ma riescono innocue, è venuto alla conclusione che i bacilli tubercolari subiscono nelle glandole linfatiche un'attenuazione della loro virulenza.

Nel 1891, Pizzini, con innesti di glandole bronchiali macroscopicamente sane di trenta cadaveri di individui immuni di tubercolosi, ha potuto ben undici volte infettare di tubercolosi le cavie alle quali venivano innestate.

Nel 1898 Perez (58) in lunghe ed accuratissime ricerche, ha potuto stabilire che microorganismi, siano o no patogeni, inoculati in dose non letale nel sottocutaneo compaiono quasi subito nel sistema linfatico in numero maggiore che in qualsiasi altro tessuto dell'organismo e che vi permangono lungamente in esso anche quando di essi non si può più dimostrare la presenza nè nel punto di inoculazione, nè nel resto dell'organismo. Egli poi iniettando sotto cute di animali ricettivi delle colture di *mesentericus fuscus*, di prodigioso, di stafilococco piogeno aureo, di bacillo del tifo, di bacillo del carbonchio, di diplococco di Fraenkel, di bacillo della peste bubonica, di bacillo della tubercolosi ed esaminando la virulenza dei germi isolati dal sangue, dalla milza, dalle glandole linfatiche, a confronto della virulenza che questi germi avevano prima dell'iniezione, ha potuto constatare che essi restano attenuati nella loro virulenza durante il loro passaggio attraverso le glandole linfatiche, virulenza invece che resta immutata per il passaggio attraverso la milza. Per la tubercolosi l'attenuazione è tale che l'animale sopravvive all'innesto di bacilli i quali abbiano subìto tre passaggi attraverso le glandole linfatiche, mentre l'animale inoculato con bacilli isolati dalla milza attraverso cui avevano subìto gli stessi passaggi rimane ucciso. Perez ha potuto inoltre osservare che i bacilli tubercolari contenuti in glandole, che dopo tolte dall'animale erano state tenute per qualche tempo al termostato a 37°, subiscono ancora un'attenuazione per quanto assai scarsa. Risulta inoltre dalle sue ri-

cerche che mentre era contenuto un maggior numero di bacilli tubercolari in tessuto linfatico che in eguale quantità di polpa splenica, viceversa gli animali inoculati con pappa di tessuto linfatico vivevano più lungamente di quelli inoculati con eguale quantità di pappa di milza, il che sta a dimostrare in modo indubbio l'attenuazione che i bacilli avevano subìto nel tessuto linfatico.

Nello stesso anno Besançon e Labbé (59) hanno, in un importantissimo studio, cercato di determinare quale sia l'azione delle glandole linfatiche nelle infezioni sperimentali, studiando microscopicamente tutte le alterazioni che si determinano nelle vie linfatiche in seguito ad iniezioni nel sottocutaneo di varii agenti infettivi. Vengono alla conclusione che i gangli linfatici possono essere considerati come organi d'arresto incaricati di ritenere al loro passaggio i batteri che li attraversano; i gangli reagiscono all'invasione dei germi con congestione dei vasi, marcatissimo afflusso leucocitario, diapedesi, fagocitosi, il che costituisce una difesa validissima contro l'invasione del ganglio successivo. Oltre una tale azione di arresto esiste anche un'azione di attenuazione perchè i microbi isolati dai gangli hanno una virulenza minore di quella che quelli isolati dal punto d'innesto.

A conclusioni presso a poco simili è venuto Simoncini nel 1903 inoculando i vari virus (bacillo del carbonchio, bacillo della tubercolosi) nella camera anteriore dell'occhio.

E Baumgarten ha sperimentalmente dimostrato che i gangli linfatici funzionano da filtro e riescono secondo i casi ad impedire o ritardare la penetrazione nel sangue dei bacilli tubercolari.

Manfredi e Viola hanno, per mezzo di inoculazioni endolinfatiche nella camera anteriore dell'occhio, potuto stabilire che gli animali (cavie, conigli) tollerano per questa via dosi di coltura di carbonchio, di bacillo del tifo, di bacillo difterico che riuscivano invece letali se inoculate nel sottocutaneo. Inoltre, iniettando dosi subletali di virus hanno visto che i germi non giungevano mai nel sangue e tanto meno negli organi interni, ma erano arrestati nelle glandole linfatiche nelle quali si potevano facilmente riconoscere. Inoculando invece dosi letali di virus nella camera anteriore hanno, dopo un'ora dall'innesto, potuto isolare i germi solo dalla camera anteriore dell'occhio e dalle glandole carotidee, mentre rimanevano sterili la milza, il sangue e le altre glandole; dopo sei ore dall' innesto e fino alla settantaduesima ora si rintracciavano i germi nella camera anteriore dell'occhio, nei gangli carotidei ed in tutti i gangli sottocutanei, mentre rimanevano sterili il sangue, la milza, le glandole mesenteriche che venivano invece invase tutte dopo la 96ª ora. Hanno potuto invece constatare che con ripetute iniezioni, a dosi crescenti, di virus carbonchioso e tifico nella camera anteriore dell'occhio gli animali s'immunizzavano contro dosi letali anche quando queste venissero somministrate per il sottocutaneo. Per contrario, per la difterite (infezione eminen-

temente tossica) hanno potuto per la camera anteriore dell'occhio iniettare in secondo ed in terzo tempo dosi superiori a quella minima letale per questa via, ma non sono riusciti mai a conferire all'animale la immunizzazione contro l'infezione per altre vie.

Manfredi (60), in un lavoro successivo, conclude che i gangli concorrono alla lotta che l'organismo combatte contro i batteri con una triplice azione: arrestando i germi, attenuandone la virulenza, immunizzando l'organismo. Onde spiegare questa triplice azione esclude la fagocitosi e suppone si tratti di proprietà biochimiche collegate alla speciale struttura e funzione dell'apparato glandolare che non trovano riscontro in altri organi.

Nel 1902, Manfredi e Frisco hanno comunicato i risultati di loro accuratissime ricerche. Questi autori hanno potuto constatare che le cavie, alle quali inoculavano colture di tubercolosi per via intralinfatica nella camera anteriore dell'occhio, morivano molto più tardi di quello che morissero quelle inoculate per via sottocutanea. Inoltre, immettendo nella camera anteriore dell'occhio delle dosi che pel sottocutaneo sarebbero riuscite letali, non si determinava che una tubercolosi limitata esclusivamente alle glandole della regione e che regrediva spontaneamente e guariva. Hanno potuto anche per questa via conferire agli animali una immunità relativa. Avendo studiato poi le alterazioni istologiche che si determinano nel ganglio, in seguito ad inoculazioni intralinfatiche di virus tubercolare, Manfredi e Frisco concludono che i bacilli tubercolari penetrati nelle vie linfatiche in piccola quantità vengono arrestati dai gangli nei quali restano in vita per tre o quattro mesi. In questo tempo essi gradualmente e progressivamente si attenuano nella loro virulenza e lentamente si disgregano trasformandosi in granuli e distruggendosi. Si può osservare intanto nel ganglio in cui è pervenuta una quantità minima di bacilli, una semplice congestione reattiva con proliferazione cellulare che risolve con la *restitutio ad integrum;* per quantità maggiori di virus si ha flogosi più intensa e costituzione di tubercoli con esito in cicatrice connettivale. Il fatto istologico più notevole in questo caso è la tendenza del connettivo proliferante ad ostruire le vie di sbocco ai bacilli e ad incistare e fibrificare i tubercoli ed infine a costituire una capsula fibrosa intorno al ganglio.

Evoli (61) mettendo a confronto iniezioni di germi (diplococco di Fraenkel, streptococco, tossina difterica) per via endolinfatica e per via endovenosa, ha potuto stabilire che i gangli linfatici ritardano ed arrestano il cammino dei germi patogeni, ne diminuiscono la virulenza e rappresentano così un notevole elemento di difesa per l'organismo.

Bartel (62) ha potuto costatare nelle sue esperienze per ingestione che bacilli tubercolari virulenti avevano subìto, dopo la dimora nel tessuto linfatico di animali da esperimento, una grande diminuzione della loro virulenza

che qualche volta avevano perduto completamente. Così egli ha visto che gli innesti di glandole linfatiche di conigli, nutriti con bacilli tubercolari, provocavano nelle cavie unicamente delle lesioni locali e spesso non determinavano nemmeno queste; le colture ricavate dalle glandole dei conigli si dimostravano molto meno virulente di quelle che erano servite pel pasto infettante. Conclude quindi con accertare un indebolimento della virulenza del bacillo tubercolare nel passaggio attraverso le glandole. Di tale risultato il Bartel ha trovato successivamente conferma in ricerche fatte dopo insieme al Weichselbaum sulle glandole linfatiche dei bambini.

Fürst, avendo nelle sue osservazioni potuto stabilire la presenza di bacilli tubercolari in glandole non specificamente alterate e avendo potuto constatare che un tale stato di cose non è infrequente, pensa che perchè si determini una infezione tubercolare sia necessaria una diminuita resistenza glandolare.

Nel 1906 dopo che Noetzel (l. c.) ebbe constatato nelle sue esperienze che i germi dopo pochi minuti che erano stati inoculati attraversando le vie linfatiche penetravano nel circolo sanguigno inferiva che nessuno ostacolo offrono le glandole al trasporto dei germi; Labbè (62) polemizzando con lui sosteneva che nei casi nei quali il passaggio dei germi avviene, ed in modo tanto rapido, ciò è dovuto alla insufficiente azione protettiva delle glandole stesse perchè esse restano sopraffatte dalla quantità o dalla virulenza dei batteri e quindi non reagiscono. Ma, egli aggiunge, anche una tale vittoria non avviene senza resistenza e le glandole se non riescono ad arrestare l'infezione ne diminuiscono per certo l'intensità: i fenomeni di reazione fagocitaria che si osservano nelle glandole sono i testimoni di questa lotta.

Boeri, avendo praticata la fistola del dotto toracico nei cani, ha inoculato nel sottocutaneo di essi delle abbondanti quantità di colture di pneumococco ed ha notata la comparsa dopo pochi minuti dei germi nella linfa raccolta dal dotto toracico fistolizzato. Se invece inoculava scarse quantità di colture nel sottocutaneo, non era invece dimostrabile la presenza di germi nella linfa raccolta, il che sta a dimostrare che i microrganismi venivano arrestati nelle glandole alle quali l'autore concede un gran potere di difesa contro i batteri.

Calmette e Guerin (64), studiando l'infezione tubercolare per via intestinale, hanno visto che negli animali molto giovani i bacilli tubercolari somministrati col pasto si accumulano nello strato corticale dei gangli linfatici e quando il pasto infettante è stato copioso non tardano a produrre lesioni tubercolari in sito. Quando invece l'animale non ha ingerito che una scarsa quantità di bacilli, i gangli li ritengono, aumentano di volume e ne lasciano sfuggire solo qualcuno (sempre inglobato da un leucocito) attraverso i loro canali efferenti verso le altre glandole. Se di queste glandole si fanno degli innesti si trova che il loro potere infettante è conservato nonostante che all'esame microscopico non si rilevino tracce di alterazione. Tale potere infettante perdura per un certo tempo.

Bartel, in una successiva pubblicazione (65), sostiene che tutte le alterazioni, sia nella struttura morfologica, sia nella costituzione, sia nei rapporti del sistema linfatico, costituiscono delle cause predisponenti a malattie infettive, in accordo con le osservazioni di Paltauf circa la corrispondenza fra lo *status lymphaticus* e la predisposizione a malattie d'infezione.

Romme (66) anche egli sostiene, polemizzando con Nötzel, che le glandole linfatiche hanno il potere di attenuare la virulenza dei germi e di opporsi alla invasione dell'organismo.

A tali dati sperimentali corrispondono anche i fatti clinici osservati da Hijmaus, Riedel, Krisch (67), i quali hanno notato come di malati affetti da adeniti tubercolari curati coll'asportazione delle glandole rispettivamente il 16, il 15, il 18 % sono morti con tubercolosi polmonare; le osservazioni di Franceschini (68) e quelle di Haan (69), i quali hanno potuto constatare che le manifestazioni sifilitiche secondarie si determinano più facilmente, più rapidamente e con maggiore gravità negli individui nei quali furono asportate o distrutte le glandole linfatiche od anche nel lato nel quale mancano i gangli; fatti confermati dalle osservazioni di De Amicis (70) che a forme secondarie gravi d'infezione luetica corrispondono leggere ipertrofie glandolari e viceversa a gravi ipertrofie glandolari seguono leggere manifestazioni secondarie. Evidentemente nel primo caso la difesa ganglionare viene a mancare vuoi per la virulenza dell'infezione, vuoi per il diminuito potere di difesa del sistema linfatico e l'infezione esplode in tutta la sua gravità. Nel secondo caso invece le glandole dimostrano con la loro ipertrofia la esercitata difesa e la virulenza dell'infezione n'è rimasta attenuata.

Una serie così numerosa di fatti sperimentali e clinici stabiliscono in modo indubbio come sia nelle glandole linfatiche il potere di arrestare il cammino dei germi attraverso le vie linfatiche e di attenuarne o di abolirne la virulenza.

Dimostrata così la difesa dell'organismo contro i microrganismi per opera delle glandole linfatiche, sorge subito la domanda: esercitano queste sulle tossine batteriche una azione analoga a quella che esercitano sui germi? e la domanda non è fuori luogo.

Parrebbe anzitutto che una delle condizioni per le quali è favorita l'azione delle glandole sui batteri verrebbe a mancare per le tossine; poichè mentre non vi ha dubbio, come si è detto avanti, ch'è esclusivamente il sistema linfatico la via per la quale i germi invadono l'organismo, si discute ancora se è per questa via che le tossine pervengano agli organi. Boeri, nel suo già citato lavoro, si è occupato di questa questione ed ha stabilito che mentre i germi non penetrano nel sangue che attraverso il sistema linfatico e mai direttamente per i capillari sanguigni, invece le sostanze chimiche (ferrocianuro potassico) vengono assorbite anche per i vasi linfatici ma sopratutto per i vasi sanguigni.

Una delle condizioni quindi per le quali l'azione dei gangli linfatici si spiega viene a mancare.

Mi è parso quindi meritevole di studio la questione se sulle tossine le glandole linfatiche spiegassero anche una azione di arresto o una tendente a diminuire o ad abolire il loro potere tossico.

Tentativi di questo genere erano già stati fatti dal Manfredi e Frisco, da Evoli e da qualche altro, i quali avevano iniettato tossine nella camera anteriore dell'occhio ed avevano controllato che esiste un ritardo nella morte dell'animale quando venga infettato per questa via a confronto di un altro che avesse ricevuto un eguale quantità di tossina nel sottocutaneo o nel sangue. Gli esperimenti non numerosi di tali osservatori ho creduto meritassero ulteriori conferme tanto più che essi non hanno risposto ad una grave obiezione che si potrebbe muovere e cioè: è l'assorbimento per la camera anteriore dell'occhio paragonabile per rapidità ed intensità a quello che si ha per la via sottocutanea? O non si compie esso per quella via tanto lentamente che la tossina venga assorbita in una data unità di tempo in quantità così scarsa da non riuscire tossica per l'organismo? Mi è parso che la questione importantissima meritasse uno studio ed ho pensato di vedere quale azione esercitassero i gangli linfatici sulle tossine. A questo scopo ho asportato ai comuni animali da esperimento la maggiore possibile quantità di glandole sottocutanee onde vedere quale fosse il loro comportamento di fronte alle tossine a paragone di animali a sistema linfatico integro.

Tralascio per amore di brevità di pubblicare il protocollo minuto delle mie esperienze e riassumo i risultati, tanto più che essi sono stati perfettamente eguali per decorso e per esito.

Durante il luglio e l'agosto del 1907 ho asportato tutte le glandole sottocutanee delle regioni laterocervicali, delle due ascelle, delle due regioni inguino-crurali a 6 cani e 36 conigli. Queste esperienze vanno divise in due gruppi. Nel primo ho asportato a 2 cani e 24 conigli, in unica seduta, tutti i gangli sottocutanei (collo, ascelle, inguini); gli animali sopravvissuti all'atto operativo, notevolmente indaginoso e conseguentemente lungo (di quelli morti poco dopo l'operazione od a causa di essa non ho tenuto alcun conto nella numerazione) guarirono delle loro ferite operatorie delle quali alcune suppurarono e la maggior parte cicatrizzarono di prima intenzione; però dimagrarono lentamente sì, ma progressivamente e dopo 25, 30, 35 giorni sono morti tutti. Nel secondo ho asportato a 4 cani e 12 conigli in un primo tempo le glandole sottocutanee dell'inguine di ambedue i lati e le glandole ascellari di un lato e dopo un mese circa dal primo intervento furono essi sottoposti al vuotamento dell'altro cavo ascellare ed alla asportazione delle catene ganglionali laterali del collo trovate notevolmente ipertrofizzate. Gli animali sopportarono bene l'intervento e le loro ferite cicatrizzarono tutte; però, come quelli del

primo gruppo, andarono sempre, per quanto lentamente, dimagrando e morirono tutti dopo 30, 35 giorni dall'ultima asportazione.

La costanza dell'esito letale, quando avevo ragione di supporre l'animale non perfettamente rimesso dall'attacco operativo a cui l'avevo sottoposto, non mi ha permesso di poter utilizzare questi soggetti alla prova che mi proponevo di fare e mi ha obbligato a mutare il progetto del mio lavoro.

Però una tale identità di risultati, ottenuti incidentalmente, ha richiamata la mia attenzione e per quanto lo scarso numero di esperimenti non permetta di trarre una conclusione provata, pure non mi pare azzardato potere supppore che non è senza danno per l'organismo la soppressione di una grande parte del sistema ganglionare linfatico, il che è del resto controllato anche dalle osservazioni cliciche di Hijmaus, Riedel, Krisch, Haan, Franceschini, sopra citati. Una tale questione importantissima merita ulteriori e più complete ricerche che ho già intrapreso ed i cui risultati formeranno argomento di un'altra mia pubblicazione.

Obbligato così a lasciare questa via che mi sembrava la più opportuna per provare quale e quanta azione esercitassero i gangli linfatici sulle tossine, non mi restava che ricorrere alla iniezione endolinfatica per la camera anteriore dell'occhio, cercando però di derimere il dubbio se per questa via non esiste un ritardo di assorbimento e nel caso positivo se questo sia dovuto esclusivamente alle vie linfatiche o non sia dovuto a condizioni anatomiche peculiari della camera anteriore dell'occhio.

A questo scopo ho iniettato nella camera anteriore dell'occhio di 3 conigli del bleu di metilene in soluzione acquosa al 5 % e nella proporzione di $^1/_{10}$ di cmc.; ad altri 3 conigli di peso eguale ho inoculato nel sottocutaneo uguale quantità di soluzione di bleu di metilene allo stesso titolo, mentre esaminando le urine degli uni e degli altri di quarto d'ora in quarto d'ora, ho controllato la comparsa del cromogeno e del bleu in esse. Inoltre, allo scopo di provare liquidi di densità varia, ho iniettato nella camera anteriore dell'occhio di altri 3 conigli $^1/_{10}$ di cmc. di una soluzione satura di ioduro di potassio in acqua distillata mentre immettevo nel sottocutaneo di altri tre conigli una eguale quantità della stessa soluzione. Esaminavo degli uni e degli altri di 5 minuti in 5 minuti la saliva per stabilire la presenza in essa dello iodio. La tecnica da me seguìta per fare la inoculazione della camera anteriore dell'occhio è stata in tutto identica a quella che ho poi seguìta per fare nello stesso sito le inoculazioni di tossine e la riferirò parlando fra poco di quest'ultime; tralascio quindi di descriverla ora per amore di brevità e per non ripetermi.

I risultati di queste mie esperienze li ho riassunti nella tabella seguente:

TABELLA I.

Iniezioni comparative di bleu di metilene nella camera anteriore dell'occhio e nel sottocutaneo.

N.° d'ordine	Animale	Peso — gm.	Punto di iniezione	Quantità di sostanza iniettata	Comparsa di cromogeno nelle urine	Comparsa del bleu nelle urine	Osservazioni
1	Coniglio *A*	1450	Camera anteriore dell'occhio	1/10 di cmc.	30 minuti dopo l'iniezione	60 minuti dopo l'iniezione	Dura l'eliminazione dopo la 50ª ora.
2	Id. *B*	1030	Id.	Id.	Id.	Id.	
3	Id. *C*	1150	Id.	Id,	Id.	Id.	
4	Id. *D*	1300	Sottocutaneo della coscia	Id.	Id.	Id.	
5	Id. *E*	1100	Id.	Id.	Id.	Id.	
6	Id. *F*	1130	Id.	Id.	Id.	Id.	

Iniezioni comparative di ioduro nella camera anteriore dell'occhio e nel sottocutaneo.

N.° d'ordine	Animale	Peso — gm.	Punto di iniezione	Quantità di sostanza iniettata	Comparsa delle prime tracce di iodio nella saliva	Presenza abbondante di iodio nella saliva	Osservazioni
1	Coniglio *A*	1350	Camera anteriore dell'occhio destro	1/10 di cmc.	10 minuti dopo l'iniezione	15 minuti dopo l'iniezione	
2	Id. *B*	1500	Id.	Id.	Id.	Id.	
3	Id. *C*	1150	Id.	Id.	15 minuti dopo l'iniezione	Id.	
4	Id. *D*	1400	Sottocutaneo della coscia destra	Id.	10 minuti dopo l'iniezione	Id.	
5	Id. *E*	1200	Id.	Id.	Id.	Id.	
6	Id. *F*	1080	Id.	Id.	Id.	Id.	

Riassumendo i risultati, possiamo stabilire che la comparsa del cromogeno e del bleu nelle orine si è avuto in un tempo del tutto uguale e quando l'iniezione veniva praticata nella camera anteriore dell'occhio e quando veniva fatta nel sottocutaneo della coscia. La perfettissima identità di risultati forse è dovuta al fatto che l'osservazione di 15 in 15 minuti delle orine, rappresentava un tempo un po' troppo largo per stabilire delle differenze, ma però non ho mai potuto diminuire l'intervallo fra l'una e l'altra osservazione perchè in un tempo minore non sono mai riuscito a raccogliere la quantità di urina sufficiente a un esame.

Del resto, mi è parso che differenze di tanto poco, anche quando esistessero, non valessero ad infirmare l'esattezza della prova, tanto più che le osservazioni e sulla curva di eliminazione e sopra tutto sulla quantità eliminata permettevano di poter stabilire in modo indubbio che l'eliminazione del bleu di metilene per l'orina e dell'iodio per la saliva si compieva in tempo del tutto eguale con curva del tutto simmetrica quando il bleu ed il ioduro venivano iniettati nella camera anteriore dell'occhio o nel sottocutaneo.

Provato così che l'assorbimento di una qualunque sostanza in soluzione si compie per la camera anteriore dell'occhio con rapidità ed intensità del tutto uguali a quelle colle quali si compie per iniezioni del sottocutaneo, resta evidentemente dimostrato che se una differenza esiste circa l'azione generale di una tossina la quale venga iniettata nella camera anteriore dell'occhio a confronto di una eguale quantità immessa sotto cute, essa è esclusivamente dovuta all'azione specifica che il sistema linfatico esercita sulla tossina. Per l'esperienze di De Bono e Frisco (71) la camera anteriore dell'occhio deve considerarsi come una via esclusivamente linfatica di assorbimento ed una sostanza chimica iniettata nella camera anteriore deve, per raggiungere la corrente sanguigna, traversare la via linfatica e naturalmente subire l'azione che eventualmente potrebbero esercitare su di essa i gangli. Evidentemente quindi, se un ritardo si ha nell'assorbimento, o meglio ancora nell'azione della tossina, questo è esclusivamente dovuto all'azione specifica che il sistema ganglionare linfatico ha sulla tossina.

A provare la esattezza di una tale ipotesi ho iniettato nella camera anteriore dell'occhio di alcune serie di cavie della tossina difterica.

Per fare l'iniezione mi sono servito di una lunga pipetta di vetro graduata al centesimo di centimetro cubo il cui estremo inferiore smerigliato si adattava perfettamente ad un raccordo metallico portante un piccolo rubinetto a chiusura ermetica ed a movimento facile e leggero. Ad un tale raccordo si innestava un comune ago di Pravaz. All'estremo superiore del tubo di vetro innestavo un pallone di gomma capace di insufflare aria dentro la pipetta. Tutto l'apparecchio, meno la pera ed il tubo di gomma, veniva sterilizzato a secco. Mi pare inutile dire che la pipetta era munita nell'estremo superiore

al quale veniva innestato il tubo di caoutchouc di un batuffolo di ovatta sterilizzata attraverso cui si filtrasse l'aria che veniva immessa nella pipetta. Per fare le iniezioni procedevo nella maniera seguente: fissavo la cavia sul tavolo operatorio in posizione laterale; lavavo abbondantemente l'occhio con soluzione sterile di acqua distillata, anestetizzavo la congiuntiva con alcune gocce di soluzione all'1 % di cloridrato di cocaina e rilavavo dopo qualche minuto. Lussavo successivamente il bulbo oculare premendo con un istrumento smusso (poggiato sul margine orbitrario inferiore) sulla sezione posteriore del bulbo oculare attraverso la palpebra inferiore. Tenendo fissato in posizione di lussazione l'occhio, immergevo nel centro della cornea l'ago dell'apparecchino e facevo qualche movimento di lateralità per far sì che un po' dell'umore acqueo venisse all'esterno e lasciasse posto alla tossina per non sottoporre il bulbo a pressione abnorme. Ciò fatto aprivo il piccolo rubinetto e facevo penetrare la tossina nella camera anteriore; contemporaneamente, da un assistente, venivano esercitate sul pallone di gomma delle pressioni alterne che servivano a portare nella sezione superiore della pipetta una certa quantità di aria. Fluiva così facilmente la tossina mentre leggevo sulla scala del tubo graduato la quantità di essa che penetrava nella camera anteriore dell'occhio e ne arrestavo, al momento dovuto, il deflusso chiudendo il piccolo rubinetto; quest'ultima manovra mi è riuscita sempre con molta facilità e senza spostare mai l'apparecchio. Assicuratomi che era penetrata nella camera anteriore dell'occhio la quantità prestabilita di tossina, ritiravo l'ago e mi accertavo, mantenendo l'occhio lussato, che dalla piccola ferita corneale non fuoruscisse nessuna goccia di liquido. E quando di ciò n'ero sicuro ritiravo l'istrumento che manteneva la pressione dell'occhio e riportavo il bulbo nella sua posizione fisiologica.

I risultati di queste esperienze sono riassunti nella tabella seguente:

TABELLA II.

Iniezioni endolinfatiche di tossina difterica.

N.° d'ordine	Animale	Peso — gm.	Punto di iniezione	Quantità di tossina difterica iniettata	Esito
			A.		
1	Cavia *A*. . .	390	Camera anteriore dell'occhio destro	0.025 cmc.	Sopravvissuta.
2	Id. *B*. . .	330	Id.	Id.	Id.
3	Id. *C*. . .	380	Id.	Id.	Id.
4	Id. *D*. . .	390	Id.	Id.	Id.
5	Id. *E*. . .	340	Id.	Id.	Id.
6	Id. *F*. . .	370	Id.	Id.	Id.
7	Id. *G*. . .	340	Id.	Id.	Id.
8	Id. *H*. . .	340	Id.	Id.	Id.
9	Id. *I*. . .	370	Id.	Id.	Id.
10	Id. *L*. . .	380	Sottocutaneo della coscia destra	Id.	Morta alla 40ª ora.
11	Id. *M*. . .	360	Id.	Id.	Id. 36ª ora.
			B.		
12	Cavia *A*. . .	225	Camera anteriore dell'occhio destro	0.050 cmc.	Morta alla 78ª ora.
13	Id. *B*. . .	240	Id.	Id.	Id. 70ª ora.
14	Id. *C*. . .	225	Id.	Id.	Sopravvissuta.
15	Id. *D*. . .	230	Sottocutaneo della coscia destra	Id.	Morta alla 36ª ora.
16	Id. *E*. . .	230	Id.	Id.	Id. 36ª ora.
			C.		
17	Cavia *A*. . .	290	Camera anteriore dell'occhio destro	0.075 cmc.	Morta alla 56ª ora.
18	Id. *B*. . .	280	Id.	Id.	Id. 60ª ora.
19	Id. *C*. . .	260	Id.	Id.	Id. 56ª ora.
20	Id. *D*. . .	270	Sottocutaneo della coscia destra	Id.	Id. 36ª ora.
21	Id. *E*. . .	280	Id.	Id.	Id. 36ª ora.

Riassumo i risultati di queste esperienze che mi sembrano notevolmente chiari e dimostrativi:

Due cavie inoculate con 0.025 cmc. di tossina difterica nel sottocutaneo, morirono rispettivamente in 36 e 40 ore mentre nove cavie inoculate con uguale quantità della stessa tossina nella camera anteriore dell'occhio, sono sopravvissute tutte.

Di cinque cavie inoculate con 0.050 cmc. della tossina le due che furono inoculate nel sottocutaneo sono morte ambedue in 36 ore mentre delle tre alle quali la tossina fu iniettata nella camera anteriore dell'occhio due sono morte rispettivamente dopo 70 e 78 ore e la terza è sopravissuta.

Ed ancora di cinque altre cavie alle quali fu iniettata tossina difterica nella proporzione di 0.075 cmc. le due cui la tossina fu iniettata nel sottocutaneo sono morte dopo 36 ore, mentre le altre che ricevettero la tossina nella camera anteriore dell'occhio sono morte rispettivamente dopo 56 e 60 ore.

La dose quindi di 0.025 cmc. che iniettata nel sottocutaneo è riuscita letale uccidendo la cavia in 36 o 40 ore e che può considerarsi come la letale minima, non è riuscita tale per le cavie quando invece è stata iniettata per la camera anteriore dell'occhio.

La dose invece di 0.050, doppia della letale minima pel sottocutaneo, può essere ancora sopportata per iniezioni endoculare ed in tutti i casi, perchè uccida l'animale, ha bisogno di un tempo doppio a quello necessario a procurare la morte dello stesso soggetto per via ipodermica.

Finalmente una dose tripla della mortale minima uccide la cavia per via endoculare con ritardo di 24 ore.

Esiste, chiaramente adunque, una differenza circa l'azione della tossina quando questa venga assorbita per via linfatica esclusivamente, come quando viene iniettata nella camera anteriore dell'occhio, e quando essa si assorba per i vasi linfatici e per quelli sanguigni, come avviene quando sia messa nel sottocutaneo. Tale differenza dimostrata dalla sopravvivenza dell'animale, quando si tratta di piccole dosi o del ritardo nella morte, quando invece le dosi tossiche sono altissime, consiste in un diminuito potere di tossicità della tossina quando questa è obbligata ad attraversare le vie linfatiche prima di pervenire al sangue. E siccome non si può, per quanto si è dimostrato avanti, pensare che un tale ritardo nell'azione sia da attribuirsi a ritardo nell'assorbimento, non si può dubitare che un tale ritardo debba esclusivamente attribuirsi alla azione specifica che il sistema linfatico esercita sulla tossina.

Questa specifica azione del resto è controllata dalla evidentissima ipertrofia della catena glandolare linfatica che non manca mai. Essa è varia secondo della gravità dell'infezione ed a seconda dell'esito di essa, ma esiste sempre dimostrando la resistenza dell'animale e lo sforzo fatto dal sistema linfatico per difendere l'organismo.

Da queste esperienze risulta, evidentemente, che esiste nel sistema linfatico il potere di attenuare la tossicità della tossina difterica.

Ma a quale parte del sistema linfatico è riservato un tale potere? e con quale meccanismo essa lo esercita?

Pare a tutta prima che un tale potere di difesa debba essere ricercato nella linfa, come quella che fra gli umori del corpo è più direttamente e più efficacemente influenzata dal metabolismo organico. Ed infatti, fu da vari ricercatori tentato di vedere se ed in quanto esista potere battericida ed antitossico nella linfa.

Le prime ricerche in questo senso si devono al Neisser (74) il quale, non avendo trovato differenza alcuna fra lo sviluppo del bacillo prodigioso, dello stafilococco aureo, del bacillo piocianico e del similtifo su linfa pura o su linfa addizionata a comuni terreni di coltura e lo sviluppo dei detti microbi sui comuni terreni di coltura, ha concluso che manca nella linfa ogni potere battericida.

Pagano (73), nel 1894, ha potuto dimostrare con innesti di bacilli di carbonchio, di tifo, di vibrione del colera rispettivamente in siero di sangue ed in siero di linfa, che mentre viene riconfermato il potere battericida del siero di sangue, viene invece dimostrato che la linfa non solo non è dotata di tale potere, ma che deve essere ritenuta come un eccellente mezzo di coltura.

Löwit (74) ha visto che il siero di linfa ha un certo potere battericida pel bacillo del tifo e per lo stafilococco e le sue esperienze hanno trovato conferma in quelle di Meltzer e Norris (75).

Wrzosek, nel suo lavoro già altre volte citato, conclude che la linfa *in toto* possiede *in vitro* proprietà battericide per il florescente, per il piocianico, per lo streptococco, il coli comune, il prodigioso e che mantiene sempre una tale proprietà sia quando venga tolta da un animale a digiuno o da uno nutrito.

Circa poi il potere antitossico, Ascher e Barbera (76) avendo constatato che nella linfa, a differenza degli altri tessuti, erano contenute delle sostanze tossiche, ne inferivano che i prodotti catabolici tossici che si versano continuamente nel sistema linfatico, venivano durante il loro passaggio attraverso le glandole linfatiche a subire una neutralizzazione ed ad essere trasformati.

Pagano (77) invece ha stabilito, in base alle sue ricerche, che la linfa di cani immunizzati contro la difterite con iniezioni di quantità crescenti di tossina anche per iniezione endovenosa è meno antitossica di circa un terzo dal sangue degli stessi animali.

Queste esperienze mi pare non lascino alcun dubbio che non è la linfa quella che indebolisce la tossicità della tossina difterica e quindi è nelle glandole linfatiche che dobbiamo ricercare il potere di difesa contro le tossine.

Hankin (78) aveva, molti anni fa, riscontrato in estratti di glandole linfatiche un potere battericida.

Bartel e Neumann (79) ultimamente hanno potuto vedere che, mentre gli estratti di timo e il liquido di idrocele non modificano in contatto con una coltura di bacilli tubercolari la virulenza di questa, viceversa gli estratti di glandole linfatiche ne attenuano la virulenza e se l'azione dell'estratto sulla coltura è stata prolungata, questa perde ogni potere d'infezione. L'attenuazione viene dimostrata oltre che dalla lunghezza del decorso dell'infezione provocata, da una spiccata tendenza della medesima alla guarigione per tessuto fibroso.

(*Continua*).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C L. Pozzi, resp.

(48)

Anno XVIII Roma, settembre 1911 Vol. XVIII-C. (fasc. 9)

IL POLICLINICO

SEZIONE CHIRURGICA

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA

DIRETTO DAL

Prof. FRANCESCO DURANTE

Direttore del Regio Istituto Chirurgico di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

Istituto di Patologia speciale chirurgica della R. Università di Modena

Frattura dell'epistrofeo, senza lesioni nervose, e frattura dello sterno per caduta da cavallo

Osservazione clinica

del Prof. RICCARDO DALLA VEDOVA, *Direttore.*

C... M..., di anni 30, tenente di artiglieria, presso la Scuola di equitazione di Tordiquinto (Roma), la mattina del 27 luglio 1910, alle ore 8, nel saltare un ostacolo, cadeva unitamente col cavallo, restandone travolto.

Fu immediatamente trasportato all'ospedale di San Giacomo e accolto nel mio reparto. Erano ancora in atto fenomeni di commozione cerebrale (perdita della coscienza; pallore; sensibilità abolite, motilità spenta; respiro lento, profondo; polso raro, lento) e si constatavano contusioni ed escoriazioni multiple.

I fatti di commozione andarono rapidamente mitigandosi, tanto che alla visita della sera trovai che l'infermo era ancora alquanto depresso, ma cosciente ed intelligente; le sensibilità si erano ristabilite; il respiro e il polso avevano acquistato un ritmo meno anormale.

Il traumatizzato non ricorda nessun particolare dell'infortunio; ci ripete che era caduto insieme col cavallo sul quale cavalcava, ma non sa dare ragguaglio alcuno sulla modalità della violenza che possa illuminarci sul meccanismo di lesione. Lamenta cefalea, grave dolore alla nuca, specialmente intenso nella metà destra del collo, e dolore alla spalla destra e alla coscia sinistra. Preferisce il decubito supino, ma non tollera di stare senza guanciale; mantiene la testa lievemente flessa, alquanto ruotata verso sinistra e inclinata lateralmente a destra.

Lo sternocleidomastoideo di destra è più breve (cm. 1) di quello di sinistra; è contratto, evidentemente più rigido dell'altro, che pure è in difesa; contratti sono anche gli altri muscoli cervicali e della nuca. La pressione sulla regione posteriore

del collo riesce dolorosa, specialmente nella doccia vertebrale destra: la palpazione delle apofisi spinose delle ultime cervicali (V-VI-VII) nulla rileva di anormale nè nella forma, nè nella direzione, nè nei loro rapporti; alla palpazione non sono apprezzabili i processi spinosi delle prime quattro vertebre cervicali: però in questa manovra si risveglia il massimo di dolenzia a livello delle prime vertebre e specialmente dell'asse. Non si apprezza, nè all'ispezione nè alla palpazione dalla bocca, deformità alcuna della parete posteriore del faringe. Il traumatizzato non tollera il carico del capo sulla colonna; talchè per mantenersi seduto, è costretto a sorreggersi la testa con le mani. La mobilità attiva della colonna cervicale è completamente abolita: la mobilità passiva, saggiata con ogni circospezione, è ridotta in limiti esigui ed intensamente dolorosa.

Un esame sommario della motilità e della sensibilità sotto il dominio dei nervi cranici e degli spinali non rileva anomalie (tranne le contratture sopra notate).

Al dolore accusato dall'infermo sulla spalla destra dà spiegazione una ecchimosi — quanto una palma di mano — nella regione deltoidea; nulla si rileva a carico degli organi sottoaponeurotici della regione.

Nella coscia sinistra la dolenzia è più diffusa e non esistono traccie di stravaso superficiale: sul ginocchio, esternamente alla rotula, esiste una escoriazione quanto una moneta da due soldi. Escoriazioni multiple esistono sullo zigomo destro, sul margine destro del mento, sulle regioni anteriori delle gambe, sul margine cubitale dell'antibraccio destro. Lo scheletro di queste singole regioni non offre pertanto nessun sintoma di lesioni.

All'esame del torace risulta invece che la regione sternale, e più specialmente l'articolazione fra il manubrio e il corpo, è estremamente dolente sotto la pressione, secondo una linea trasversale che segue il decorso dell'unione fra i due segmenti; dolorosa alla palpazione è la cartilagine della seconda costola sinistra e la costola stessa fino all'altezza dell'emiclaveare. Nessun fatto sintomatico di processi morbosi preesistenti, nè di lesioni degli organi interni.

Riservando un esame più dettagliato del traumatizzato a momento più opportuno, fu immobilizzato il capo ed il collo, mentre le escoriazioni erano protette mediante medicatura sterile imbevuta di alcool (all'accettazione del traumatizzato queste erano state pennellate di tintura di jodio).

La sera del traumatismo il C... febbricitava e l'ipertermia, senza mai sorpassare i 38°.5 e con lievi remittenze, si mantenne fino al quarto giorno, cedendo per lisi (dal 1° agosto apiressia). Orine normali.

Nei giorni successivi alla violenza le condizioni del sensorio e le condizioni generali migliorarono rapidamente.

All'esame metodico — praticato il 30 luglio — nulla ebbi a riscontrare di abnorme a carico delle varie sensibilità e della motilità (sia nei territorî dei nervi cranici che degli spinali): persisteva immodificata la dolorabilità subiettiva della nuca e del collo anche nel riposo: nelle escursioni respiratorie esagerate e alla palpazione si manteneva dolente l'articolazione sternale; qui (in terza giornata) si era manifestata una tinta ecchimotica della cute in una estensione di una palma di mano, che si rendeva più intensa nei giorni successivi, espandendosi più ampiamente a sinistra.

Nella persistenza della posizione fissa del capo (lievemente flesso, rotato a sinistra e inclinato a destra) e nella constatata esistenza di doloribilità della nuca in ogni tentativo di caricare la rachide del peso del capo, venuto in sospetto di lesione scheletrica rachidea, praticai l'esame radiografico della colonna cervicale. La radiografia in proiezione laterale (fig. 1) ci fa riconoscere integre e normali in tutto il loro dettaglio le vertebre I, III, IV, V (1); ci lascia però in dubbio sulle condizioni dell'asse. Questo si disegna con un'ombra poco regolare nel margine superiore dell'arco, dove esiste una lieve insenatura; tale però da non permetterci di distinguere se sia esponente di una interruzione della continuità della lamina o non sia da interpretare come espressione della sovrapposizione delle ombre dei margini poste-

(1) La riproduzione autotipica riportata a pagina seguente è stata limitata alla parte della lastra che offre maggiore interesse. Essa ci offre dettagli ancora meno precisi della negativa sulla morfologia dei segmenti rachidei.

riori delle faccette articolari. Ma a mantenerci in grave dubbio sulla integrità della vertebra sta l' immagine radiografica del corpo vertebrale: qui si ha l' impressione che il segmento supero-anteriore del corpo siasi lievemente inclinato in avanti rispetto al suo segmento antero-inferiore, senza che però la direzione dell'apofisi odontoide siasi modificata. Ricorsi allora alla radiografia in proiezione frontale, praticata illuminando la rachide attraverso la bocca spalancata (apribocca) e ne ottenni una immagine (tav. 1, fig. 1) nella quale — inquadrata nell'ombra della mandibola e del palato — appare chiarissima l'ombra della II e della III vertebra. Qui, nel corpo dell'asse, scorgiamo una linea di interruzione dell'osso (più chiara), che



Fig. 1.

dal margine della sporgenza mediale della faccetta articolare destra discende obliquamente verso la linea mediana, seguendo un decorso a baionetta, per perdersi in basso nello spessore del corpo.

Le radiografie nelle due proiezioni, autorizzano a diagnosticare nella II vertebra uno frattura del corpo (e della lamina ?) a destra della linea mediana, senza grave spostamento dei frammenti.

In assenza di scomposizione notevole e in mancanza di ogni fenomeno di compressione del contenuto rachideo, non ritenni indicato di tentare manovra alcuna di riduzione: e mi limitai a mantenere immobili il capo e la colonna cervicale in un apparecchio (amidato): questo fu sufficiente perchè nei giorni successivi la dolorabilità subiettiva andasse mitigandosi rapidamente.

Intanto si era resa sempre più evidente la imbibizione pigmentale della cute della regione sternale (tanto da sorpassare in basso per 3-4 dita trasverse il margine inferiore dell'apparecchio): e alla dolorabilità limitata, ma intensa, alla palpazione lungo l'articolazione fra corpo e manubrio dello sterno, si aggiungeva un ispessimento dei tessuti adosteali, in forma di un piastrone trasversale in corrispondenza dell'articolazione (dello spessore di mezzo centimetro) e che degradava senza limiti distinti in alto e in basso nella superficie sternale anteriore. Nella comparsa di questi fenomeni consecutivi, nel focolaio dove primitivamente non era stato possibile di constatare deformità alcuna, ma soltanto una persistente e circo-

scritta dolorabilità, vidi la conferma alla sospettata frattura sternale concomitante la lesione vertebrale.

Nel travolgimento da cavallo, il traumatizzato, aveva adunque subìto *frattura dell'epistrofeo e frattura dello sterno* insieme con lieve commozione cerebrale e contusioni multiple.

L'ulteriore decorso seguì regolarmente.

Le condizioni generali completamente ripristinate gli permisero, già in terza settimana dal trauma, di abbandonare l'ospedale (per farsi curare in casa).

A sei settimane dal trauma — quando già da 12 giorni era stato soppresso ogni apparecchio, e si praticava massaggio della nuca (dei muscoli) e della regione toracica anteriore, persisteva ancora posizione fissa del capo (inclinato a destra e rotato a sinistra) e dolorabilità nei movimenti attivi e passivi del collo; ma sopratutto limitata la estensione dorsale della testa e la rotazione verso destra; e persisteva il callo sulla faccia anteriore dello sterno.

Le condizioni locali andarono progressivamente modificandosi sotto un'adatta terapia (medico meccanica, coadiuvata da bagni termo-minerali); ma tanto lentamente che soltanto dopo 5 mesi dal trauma il C. potè riprendere servizio.

Ho rivisto il traumatizzato 10 mesi dopo l'accidente e ho constatato che il capo è mantenuto lievemente rotato a sinistra e inclinato a destra: la lunghezza dello sternocleidomastoideo di destra è quasi un centimetro minore di quella di sinistra.

A testa flessa i muscoli della doccia paravertebrale destra della nuca appaiono più avvallati di quelli di sinistra. I movimenti attivi sono liberi fino alla iperstensione dorsale più esagerata e alla rotazione completa del capo sia verso destra che verso sinistra e indolenti: altrettanto dicasi dei movimenti passivi

Sulla regione sternale è apprezzabile uno ispessimento della zona limitata fra corpo e manubrio, che potrebbe essero interpretato quale un angolo del Ludwig molto marcato, se non fosse asimmetrico (più sporgente a sinistra che a destra) e se il C. non ci affermasse che prima dell'infortunio la regione era del tutto spianata: fatto che del resto io stesso avevo potuto osservare nei primi esami del traumatizzato.

L'esame radiografico della colonna cervicale praticato il 6 giugno 1911, non mostra apprezzabile deformità a carico di nessuna vertebra nella proiezione laterale; nella proiezione antero-posteriore (tav. I, fig. 2) è appena rilevabile una asimmetria fra le due metà dell'asse: tanto lieve che certamente non ci autorizzerebbe a nessuna conclusione in assenza del precedente reperto.

Ritengo questa osservazione meritevole di qualche parola di commento:

a) non solo in rapporto alla minor frequenza della lesione dell'epistrofeo, senza sintomi midollari;

b) ma anche in rapporto al significato che nello studio radiografico del caso ha assunto un artificio, proposto fin dal 1904, ma che non vedo che abbia incontrato sufficiente favore nella pratica radio-semejotica traumatologica;

c) e finalmente in rapporto alla interpretazione del meccanismo di lesione della duplice frattura rachio-sternale.

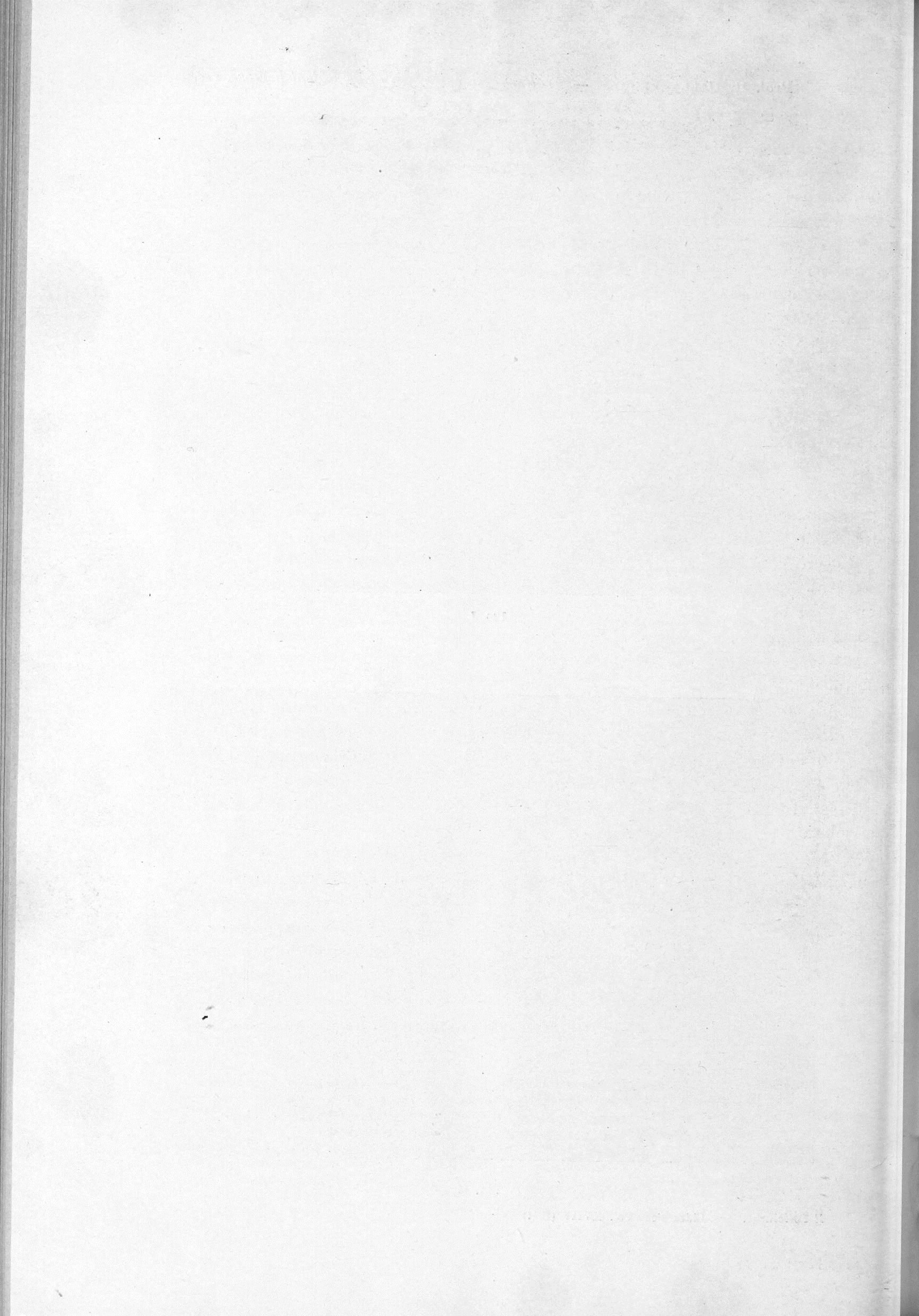
Ad *a*). Poichè nelle lesioni traumatiche della rachide la sintomatologia e la evoluzione della lesione discendono principalmente dalle alterazioni anatomiche e funzionali midollari e radicolari, nelle fratture delle vertebre — dove, per la minore accessibilità del segmento scheletrico all'esame diretto, i sintomi classici della lesione ossea non sono costantemente apprezzabili *e possono riuscire fallaci* — la clinica, fintantochè non poteva disporre dell'esame radiografico dello scheletro, doveva spesso limitare i suoi criteri di diagnosi nello accertamento di fenomeni (nervosi), che sono esponenti non della lesione scheletrica per sè stessa, ma delle lesioni (secondarie) da questa occasionate: in altri termini basava la diagnosi su sintomi di una complicazione, *bensì frequentissima, ma non necessaria* della frattura.



Fig. I.



Fig. II.



Epperò è facile intendere come fratture vertebrali non complicate da fenomeni midollari o radicolari potessero passare indiagnosticate, nel gruppo delle distorsioni (1).

Ma l'osservazione anatomo-patologica di fratture della colonna, riscontrate alla autopsia e che in vita erano decorse senza sintomi ed evolute fino a guarigione (Chrétien, Morestin, Wagner e Stolper etc.), e l'esame clinico più dettagliato ed attento (Sonnenburg, Lejars, ecc.), specialmente confortato dallo esame radiografico, hanno negli ultimi anni posto in rilievo che la eventualità di fratture vertebrali senza fenomeni nervosi non solo può avverarsi in tutte le sezioni rachidee, anche in quelle corrispondenti a segmenti midollari a funzioni altamente vitali (prossimali), ma è meno rara che qualche anno addietro non fosse considerata.

Chi voglia conoscere i documenti sui quali oggi è lecito ritenere:

a) che nelle vertebre (cervicali) si possono avere fratture in apparenza assai gravi e spesso anche assai complicate, che tuttavia non provocano nessun sintoma da parte del midollo;

b) che queste fratture possono oggi essere diagnosticate;

c) che trattate a tempo esse sono in gran numero suscettibili di guarigione; troverà i maggiori dettagli nella monografia che i Boeckel stanno appunto ora pubblicando nella *Revue de Chirurgie* (1911 giugno, luglio: a seguitare).

Epperò non credo necessario dilungarmi su questo argomento. Soltanto — riferendomi ai primi due elementi rachidei cervicali, che pei trattatisti si singolarizzerebbero per la estrema rarità ed estrema gravità delle loro fratture (2) — non posso passare sotto silenzio che:

a) non sono oggi da considerare come estremamente rare lesioni delle quali nella memoria dei Boeckel troviamo raccolte 24 osservazioni;

b) e non sono necessariamente gravi lesioni delle quali le dieci osservazioni (3) degli ultimi due lustri sono evolute senza sintomi di lesione midollare fino a guarigione.

Tali le osservazioni di Billot, di Battle, di Nélaton, di Schepelmann, di Albee, di van Assen, di Gümbel, di Madelung (2 osserv.), di Mixter e Osgood.

A questo gruppo può essere aggiunta la mia osservazione, la quale se ne distingue soltanto per la minore entità delle lesioni scheletriche.

Se adunque le fratture delle prime due vertebre — relativamente rare, ma più frequenti che abitualmente e dai trattatisti non sia ammesso — non implicando *necessariamente* lesione nervosa primitiva, specialmente se diagnosticate, possono evolvere anche senza complicazioni nervose secondarie (e allora la guarigione rappresenta la regola) è ovvio che anche la necessaria gravità, come la rarità, ammesse per queste fratture debbano essere considerate più apparenti che reali; e l'antica convinzione debba essere attribuita al fatto che lesioni dell'atlante e dell'asse — senza sintomi midollari — fino a qualche tempo addietro non erano diagnosticate quali fratture.

---

(1) E dovessero quindi i traumatizzati esser considerati quali esageratori o simulatori.

(2) Per cui Wagner e Stolper (*Die Verletzungen der Wirbelsaüle und des Rückenmarkes*, Stuttgart, 1898) su 136 traumatismi vertebrali, osservati nell'infermeria di Königshütte non avrebbero *mai* notata una frattura delle prime vertebre.

(3) I Boeckel riferiscono fre le fratture rachideo-cervicali senza sintomi midollari anche la osservaz. del Quercioli, che conoscevano da un resoconto evidentemente erroneo, poichè in questo caso (*Policlinico*, S. C, 1908, XV, p. 241) — contrariamente al loro asserto — si ebbero complicazioni nervose che portarono a morte il traumatizzato.

Molti degli autori che hanno avuto occasione di osservare esempi di tali lesioni scheletriche delle prime cervicali, senza complicazioni nervose (Nélaton, Madelung, Schepelmann) fanno seguire le loro comunicazioni da commenti (1), dai quali appare più o meno evidente la sorpresa e la meraviglia in essi provocata dall'assistere a fatti clinici che urtavano contro verità fino a ieri professate come scientificamente acquisite.

Ma dalla conoscenza delle loro osservazioni ne ho tratto insegnamento a giudicare le lesioni del mio traumatizzato come una eventualità non solo possibile, ma non nuova, nè rara.

Qui la mancanza di fenomeni nervosi evidentemente è condizionata dalla disparità di dimensioni fra il contenente (scheletrico) e il contenuto (nervoso) della rachide, specialmente notevole a livello dei primi segmenti: così che i traumatismi di questa regione pur esplicandosi in fratture delle vertebre, *possono* in determinate circostanze — inerenti alla natura dell'agente traumatico, alla intensità della violenza, alla posizione del traumatizzato nell'istante della lesione, all'incuneamento dei frammenti, alla integrità dell'apparecchio ligamentoso, ecc. — *possono*, dicevo, rispettare il midollo, le radici e i loro involucri.

Ad *b*). Ho detto più su che delle 24 osservazioni di frattura dell'atlante e dell'asse note nella letteratura, 10, che appartengono agli ultimi dne lustri, sono evolute *tutte* senza sintomi nervosi; aggiungerò ora che tutte 10, come pure la mia, furono diagnosticate all'esame radiografico.

La radiografia adunque ha rappresentato l'elemento principale di apprezzamento della lesione di continuo dei segmenti scheletrici (vertebrali) che per la loro configurazione, ma sopratutto per la loro situazione, si sottraggono alla comune ricerca semeiologica.

Ora se nello studio roentegenologico delle fratture delle ossa lunghe — a non volerci esporre a grossolani errori diagnostici — è universalmente riconosciuta la necessità di raccogliere almeno due prove in proiezioni fra di loro ortogonali, appare evidente che non possa derogarsi dallo stesso principio nello esame radiografico delle lesioni traumatiche della colonna.

E per la colonna vertebrale cervicale, che a differenza delle restanti sezioni non è anteriormente protetta da abbondanti strati radiopachi, si potranno avere delle ottime prove radiografiche frontali senza gravi difficoltà tecniche (2).

Ma nella proiezione radiografica antero-posteriore, mentre le ultime 3-4 vertebre cervicali ci dànno una immagine dettagliata e distinta, le prime 4-3 vertebre (a seconda della maggiore o minore flessione del capo) restano completamente coperte dall'ombra della mandibola. Ora per l'atlante, per l'asse e per la terza vertebra può facilmente esser tolta di mezzo questa cagione di ombra illuminando la rachide attraverso la bocca aperta.

---

(1) Mi basti riportare queste chiose che Nélaton fa alla propria osservazione (*Fracture du rachis*, Soc. de Chir. de Paris, 1906, seduta 14 marzo):
..... « c'est pourquoi je tiens à relater l'histoire de cette malade qui m'a beaucoup étonné..... j'ai cru devoir vous soumettre cette observation comme une curiosité..... ».

(2) La interpretazione di queste proiezioni potrà viceversa porci in serio imbarazzo se almeno non ci si attenga a precise norme nel regolare la incidenza di luce (Ossig) data la sovrapposizione di numerose ombre e penombre variabili nei loro rapporti di paralasse.

Questa proposta di Holzkneckt (comunicata alla riunione dei naturalisti di Breslavia fino dal 1904), forse perchè non sufficientemente volgarizzata, certamente non è stata apprezzata quanto merita, nè impiegata così largamente come avrebbe potuto nello studio semeiotico dei traumatismi delle prime vertebre cervicali.

Delle 10 osservazioni sopra ricordate (di fratture delle prime due vertebre senza sintomi) che abbiamo viste diagnosticate alla radiografia, la sola osservazione dell'Istituto ortopedico-chirurgico dell'Joachimsthal, 1908, comunicata da von Assen, è stata radiograficamente studiata in proiezione frontale (nel lavoro di von Assen è però riprodotta soltanto la radiografia laterale, poichè i particolari dell'altra sono riconoscibili soltanto sulla lastra). In tutte le altre osservazioni non si fa menzione di esame radiografico in proiezione frontale.

Ora l'espediente di illuminare la rachide a bocca aperta rende accessibili le prime vertebre ad un prezioso reperto cui credo che non possa essere rinunciato, quando siasi presa conoscenza di una prova ottenuta con questo artificio (1).

A seconda che si abbia maggiore interesse di avere inquadrata nell'ombra della mandibola e della mascella (palato) piuttosto la prima o la terza insieme con la seconda vertebra, sarà necessario centrare l'anticatode nell'asse buccale a testa più o meno deflessa. E attraverso alla bocca aperta — questa specie di limitatore naturale dei raggi riflessi dall'anticatode — sarà possibile di ottenere preziosi reperti nello studio sia delle lesioni traumatiche che di quelle patologiche dei primi elementi rachidei cervicali.

Ad *c*). Ritengo finalmente che nella mia osservazione non possa passare sotto silenzio la coesistenza della frattura dell'epistrofeo e della frattura dello sterno.

Lo stabilirsi di una frattura sternale è stata constatata come evenienza frequente nelle fratture e nelle lussazioni della sezione prossimale della colonna vertebrale.

Ma resta ancor oggi argomento di discussione il meccanismo col quale si determina la frattura sternale: e precisamente ci si può domandare se questa (nella lesione rachidea) debba essere considerata come da causa indiretta o da causa diretta.

Dalle ricerche di Malgaigne, Dubroca, Ferè sarebbe dimostrato che nella *flessione forzata* della colonna cervico-dorsale e del torace, la gabbia costale si decompone in due segmenti: « il superiore, solidarizzato con la clavicola, resta fisso e immobilizza il segmento sternale superiore; il restante di quest'osso, per contrario, riceve l'impulso trasmessogli dalle costole medie ed inferiori, più mobili. Ne risulta lo stabilirsi di una curva a convessità posteriore all'unione del manubrio e del corpo, che tende ad infrangere prima il tavolato interno e poi l'esterno dell'osso ». Sullo stesso paradigma può essere calcato il meccanismo di frattura sternale da causa indiretta *per estensione* (Malgaigne, Servier).

Ma non possiamo dimenticare che le ricerche sperimentali condotte dall'Otz (1904) nella Clinica chirurgica di Berna, sotto la guida del Kocher, porrebbero in evidenza

(1) Riferendo di una esostosi delle masse laterali dell'atlante (nella seduta della Società di Chirurgia di Parigi del 1° giugno 1910), Tuffier poneva in evidenza — oltre alla importanza della brevità di posa, ottenuta coll'impiego dello schermo intensificatore « Sunic » — anche quella della prova a bocca aperta, nello studio radio-semiologico delle prime vertebre.

altri fatti importanti. L'A. riproduceva la frattura della rachide facendo cadere dall'alto un peso di kg. 50 sul vertice di un cadavere seduto e a capo flesso. Il cranio veniva protetto da lesioni dirette mediante un cuscino, così che il lavoro del grave si esplicava in una iperflessione della colonna vertebrale.

Con questo mezzo si ebbero regolarmente fratture o lussazioni vertebrali, e precisamente nella sede tipica, cioè nelle vertebre cervicali più basse e nelle prime dorsali. Ed è notevole che quasi in tutti i casi furono osservate lesioni molteplici; cioè allo schiacciamento d'alto grado di un corpo vertebrale o alla lussazione nella sede di elezione, si accompagnavano altre fratture di minore entità in parecchie altre vertebre, e strappamenti di ligamenti e di processi spinosi; ciò che spiega come anche nel vivo, oltre la lesione tipica circoscritta della colonna, che può portare perfino a compressione del midollo, possono dal trauma e per azione indiretta stabilirsi focolai di contusione, occasionali a disturbi durevoli, e agli esiti osservati nella lesione vertebrale di Kümmel (spondilite traumatica), cioè specialmente alla consecutiva flessione cifotica di una estesa sezione della colonna.

A sottrarre lo sterno all'azione di forze trasmesse dalla colonna dorsale attraverso le costole superiori, e all'azione diretta del mento, che a testa flessa poggia sullo sterno, l'A. ripeteva gli esperimenti su cadaveri cui o aveva resecate (o sezionate) le prime quattro costole, o disarticolata la mandibola, o finalmente infrapponendo un cuscino elastico fra il mento e lo sterno (esperienze su otto cadaveri).

Negli esperimenti nei quali non era esclusa nè l'azione delle costole, nè quella dello sterno, ebbe costantemente frattura sternale (anzi in un caso frattura doppia): in tutti questi casi esisteva una grave lesione (oltre alle altre secondarie) al disopra della 2ª vertebra dorsale, ciò che dimostra che la colonna cervicale aveva subìto una violenta flessione in avanti.

Di tre casi in cui era esclusa l'azione delle costole superiori sullo sterno, due volte si ebbe frattura tipica fra il manubrio e il corpo dello sterno, variamente diretta, una volta la frattura mancò: in questo le lesioni vertebrali erano meno notevoli che in quelli.

Finalmente, disarticolata la mandibola, si ebbe ancora frattura del corpo dello sterno, oltre alla frattura e lussazione della 7ª vertebra cervicale.

Se però in luogo di disarticolare la mandibola si protegge lo sterno dall'azione diretta del mento, mediante la interposizione di un cuscino (esp. VIII), la frattura non si produce. Qui anche le lesioni della colonna sono meno gravi, probabilmente perchè la violenta proiezione del capo in avanti e in basso è limitata dal cuscino elastico

L'A. conclude debba esistere un nesso di causa ed effetto fra la iperflessione del collo e pressione diretta del mento sullo sterno, e la frattura sternale che accompagna le lesioni vertebrali.

La mia osservazione credo che offra soltanto elementi di presunzione a giudicare del meccanismo genetico della frattura sternale.

Nessun dato anamnestico certo ci viene infatti in essa riferito sul determinismo di di un trauma, che aveva provocato insieme con le lesioni scheletriche una commozione cerebrale, accompagnata da amnesia totale dei fatti svoltisi al momento della violenza. In questa lacuna nella memoria del traumatizzato e in assenza di ragguagli testimoniali ci manca ogni elemento commemorativo a giudicare della modalità della violenza.

La frattura constatata nel corpo dell'epistrofeo e che ne divaricava e ne infletteva la metà destra del corpo, ci fa pensare che realmente possa la lesione vertebrale essersi stabilita col meccanismo da flessione della rachide.

Talchè è verosimile di ammettere che nella caduta del cavallo e del cavaliere questo sia stato travolto a testa flessa su tronco, e la frattura sternale potrebbe quindi essere interpretata come lesione da flessione (da causa indiretta).

Nel nostro caso di frattura sternale parla contro un meccanismo da causa diretta (pressione del mento) la limitazione della lesione vertebrale al corpo dell'epistrofeo e la assenza di ogni lesione delle vertebre cervicali più basse e nelle prime dorsali: quali si hanno abitualmente nelle fratture rachideo-cervicali da flessione che si accompagnano con frattura dello sterno, e quali si ebbero anche negli esperimenti di Otz. Questa rimarchevole diversità nella ubicazione ed estensione delle lesioni vertebrali non ci permette di riportare alla nostra osservazione il meccanismo da questo autore invocato nella genesi della lesione sternale. Tanto più che questa interpretazione manca anche di elementi che possano essere portati a conforto, dallo studio delle condizioni anatomiche constatate nelle regioni che avrebbero dovuto venire fra di loro a contatto. Il margine (destro) del mento presentava una escoriazione; ma nessun altro segno di contusione, nè sintomi di contusione superficiale si riscontrarono nel primo esame della regione sternale. Vero è che la interposizione del vestiario (giubba di panno e camicia) fra le regioni venute a contatto, potrebbe darci ragione della assenza di fenomeni di stravaso nel derma e nel sottocutaneo di esse regioni, anche per una contusione notevolmente intensa; ma in ogni modo la risultanza negativa di questo fatto, se non può essere considerata come contraria all'ipotesi dell'azione diretta comprimente del mento, certo non porta nessun elemento a suo favore.

Talchè, in rapporto al meccanismo col quale nella nostra osservazione si è stabilita la lesione sternale, possiamo soltanto ipoteticamente ammettere che questa verosimilmente sia da riportarsi ad una causa indiretta (inflessione).

Modena, luglio 1911.

BIBLIOGRAFIA.

ALBEE. *A case of fracture dislocat. of the upper cervical vertebra.* Rif. in Medical Record, 1910, vol. 77, n. 10.

VAN ASSEN *Eine seltene Verletzung der Wirbelsaule.* Zeitschrift für orthöp. Chirurgie, Bd. XXI, p. 117.

BATTLE. *A case of fracture dislocat. in the upper cervical region without symptoms.* Rif. in the Lancet, 1903, vol. II, p. 251.

AILLOT. *Fracture de l'atlas... n'ayant amené aucun accident grave.* Bull. et Mém. de la Soc. chir. de Paris, 1900, n. 1.

I. e A. BOECKEL. *Des fractures du rachis cervical sans symptomes médullaires.* Revue de Chir., 1911, 6 e seguenti.

CHRÉTIEN. *Fracture par écrasement de la III.me vert. cerv. Absence de compression de la moelle.* Revue méd. de l'Est, 1879, p. 293.

HOLZKNECHT. 76 Naturforscher Versammlung. Breslau, 1804. Rif. in WITTEK.

GÜMBEL. *Ueber Wirbelbrücke.* Deutsch. Zeitschs. f. Chir., Bd. 95, 1908, p. 449.

LEJARS. *Curabilité des traumatismes rachidiens.* Gazette des Hôpitaux, 1894, n. 64.

MADELUNG, rif. in BOECKEL.

MIXTER e OSGOOD. *Deplacement of the upper two cervical vertebrae without immediate symptoms of cord compression.* Rifer. in Annals of Surgery, 1910, Tome 51, n. 2, febbraio.

MORESTIN. Bull. et Mém. de la Soc. Anat. de Paris, Tome X, cit. in WITTEK.

NÉLATON. *Fracture du rachis.* Soc. chir. de Paris, 1906, séance 14 mars.

OSSIG. *Untersuchungen über das Röntgenbild der normalen Halswirbelsaules.* Monatschr. für Unfallheilk. und Invalidenw.. 1907, n. 3.

OTZ. *Experimentelle Untersuchungen zur Genese der Sternumfraktur bei Wirbelfrakturen.* Deut. Zeitschr. f. Chir., 1904, vol. 72, p. 387.
QUERCIOLI. Policlinico, Sez. chir., 1908, vol. XV, fasc. VI.
SCHEPELMANN, cit. in BÖCKEL.
SONNENBURG. *Mitteilungen über Halswirbelbrüche.* Berliner klin. Wochenschrift, 1889, n. 4, 6, 12.
WAGNER und STOLPER. *Die Verletzungen der Wirbelsaüle und des Rüchenmarkes.* Stuttgart, 1898.
WITTEK. *Eine seltene Wirbelrerletzung.* Arch. f. Orthopädie, Mechanotherapie und Unfallchirurgie, Bd. IV, 1906, p. 339.

II.

ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA
diretto dal prof. DOMENICO BIONDI

Il sistema delle "gitterfasern„ nella parete delle vene varicose

Ricerche anatomo-patologiche

del dott. GIOVANNI RAZZABONI, assistente e docente di patologia chirurgica.

(*Continuazione e fine, vedi fasc. 8*).

Vene varicose.

Come ho detto in principio, come materiale di ricerca per lo studio del processo varicoso, mi sono servito esclusivamente di materiale proveniente da interventi operatorî praticati sul vivente per varici degli arti inferiori, e in tale maniera si è avuto l'opportunità di sottoporre all'esame le forme più svariate di flebectasia, dai gradi iniziali fino a quelli più avanzati. Per maggior chiarezza nella esposizione degli esami praticati, credo opportuno di cominciare dal descrivere le lesioni proprio dal loro inizio, per poi metodicamente giungere ai gradi più avanzati e cioè al gozzo varicoso. E a questo riguardo in base ai reperti anatomo-patologici constati si possono, schematicamente, fare tre gruppi, di cui il primo comprende quelle vene apparentemente normali ma in cui l'esame istologico ha dimostrato la esistenza di lesioni, per quanto minime, iniziali, il secondo le vene colpite da un processo evidente di ectasia con ispessimento più o meno considerevole della parete, il terzo infine le ectasie di grado avanzato con assottigliamento della parete vasale, per cui si è verificata la formazione del gozzo varicoso.

I GRUPPO.

In questo gruppo, come ho già detto, sono comprese le lesioni assolutamente iniziali e soltanto constatabili in porzioni limitate delle sezioni.

Nei preparati coloriti col Van Gieson osservasi la struttura normale della vena pressochè completamente conservata: la media e l'avventizia non dimostrano alcuna lesione evidente, avendo conservato un regolare spessore e nessuna modificazione constatandosi nella disposizione, nella forma e nel reciproco rapporto quantitativo degli elementi muscolari e connettivali. L'endovena, all'incontro, mostra qualche lievissima alterazione consistente in una maggior ricchezza, sopratutto in qualche punto, degli elementi connettivi del tessuto subendoteliare tanto da lievemente protendere nel lume vasale. Nei preparati coloriti col Weigert semplice, oppure

col Weigert associato al Van Gieson, rilevasi pure che la alterazione è limitata esclusivamente all'intima. L'elastica interna mostra evidenti e assai frequenti interruzioni nella sua continuità non solo, ma ancora mostra, in certi punti chiarissima, una dissociazione in sottili lamine fibrillari, o anche un vero e proprio sfibrillamento. Ma il fatto più tipico è rappresentato dalla maggior ricchezza in sottili fibrille elastiche nei tratti dell'endovena più ricchi, che del normale, in connettivo e che già ho descritto sopra. Nella media e nell'avventizia all'incontro nessuno modificazione apprezzabile, avendo le lamine e le fibrille elastiche conservato un aspetto assolutamente normale, sia per i loro caratteri morfologici che per le loro proprietà tintoriali.

L'applicazione del metodo del Bielschowsky fa all'incontro rilevare più cospicue alterazioni, sebbene esse si mantengano sempre di grado molto lieve. Anche queste colpiscono in grandissima prevalenza l'endovena e principalmente il tessuto subendoteliare, nel quale si ha un reticolo molto fine, ma molto abbondante e relativamente compatto di « gitterfasern ». Queste non offrono una disposizione speciale presentandosi dirette in tutti i sensi: inoltre si rileva che questa iperplasia delle « gitterfasern » si presenta nettamente limitata all'endovena, tranne che in qualche punto, dove essa attraverso le interruzioni descritte nella elastica interna, si estende, per quanto in grado limitatissimo, alla media.

Appare inoltre evidente una ltro fatto e cioè l'insinuarsi, nei tratti dove esiste una dissociazione o uno sfibrillamento della elastica interna, degli esili fascetti di « gitterfasern » neoformate fra le lamelle elastiche stesse da cui sono nettamente differenziate.

Nella media, facendo un rigoroso confronto con preparati di safene normali, non rilevasi alcuna alterazione evidente per quanto riguarda la disposizione e la abbondanza dei fasci di « gitterfasern ». Soltanto nella parte più interna della tonaca media, oltre a qualche esilissimo fascio di « gitterfasern » proveniente dalla endovena e insinuatosi attraverso le soluzioni di continuo della elastica interna, e che ho sopra descritto, non rilevasi che un lievissimo grado di ipertrofia dei fasci più interni, intermuscolari, del sistema circolare delle « gitterfasern ». Nessun accenno però di iperplasia delle « gitterfasern » stesse nè nella avventizia nè nella media, almeno per quanto riguarda gli strati esterni di questa.

In conclusione da queste mie indagini apparisce come le lesioni iniziali del processo varicoso colpiscano l'intima venosa e in special modo il connettivo subendoteliare e l'elastica interna: inoltre, ed è questo il fatto più importante emergente dalle presenti ricerche, si constata pure un'iperplasia assai evidente delle « gitterfasern » dell'intima, e un accenno ad una lieve ipertrofia di quelle degli strati più interni della media: del restante questa e l'avventizia completamente immutate.

II Gruppo.

All'opposto del precedente, questo gruppo comprende lesioni varicose conclamate e cioè di alto grado, ma tutte caratterizzate però dall'aumento di spessore della parete venosa. Pur volendo fare una descrizione schematica desunta dall'esame di un numero relativamente considerevole di preparati, pur tuttavia conviene distinguere l'ipertrofia varicosa semplice dalla ipertrofia varicosa con dilatazione più o meno accentuata.

Nelle forme di ipertrofia varicosa semplice si constatano anche coi comuni metodi di colorazione, e segnatamente col Van Gieson, lesioni assai cospicue dell'intima e della media. Nell'intima spiccano, molto evidenti, vegetazioni endoflebitiche che colpiscono molto variamente l'intima stessa, presentandosi in taluni punti relativamente voluminose e in altri invece piccolissime o appena accennate. Istologicamente si mostrano costituite, oltrechè da connettivo neoformato non molto compatto e in prevalenza fibrillare, da fibrille elastiche neoformate, da piccoli cumuli di sostanza amorfa e ancora, in qualche punto, da esilissimi fascetti di fibro-cellule muscolari: il rivestimento endoteliare è però dappertutto continuo,

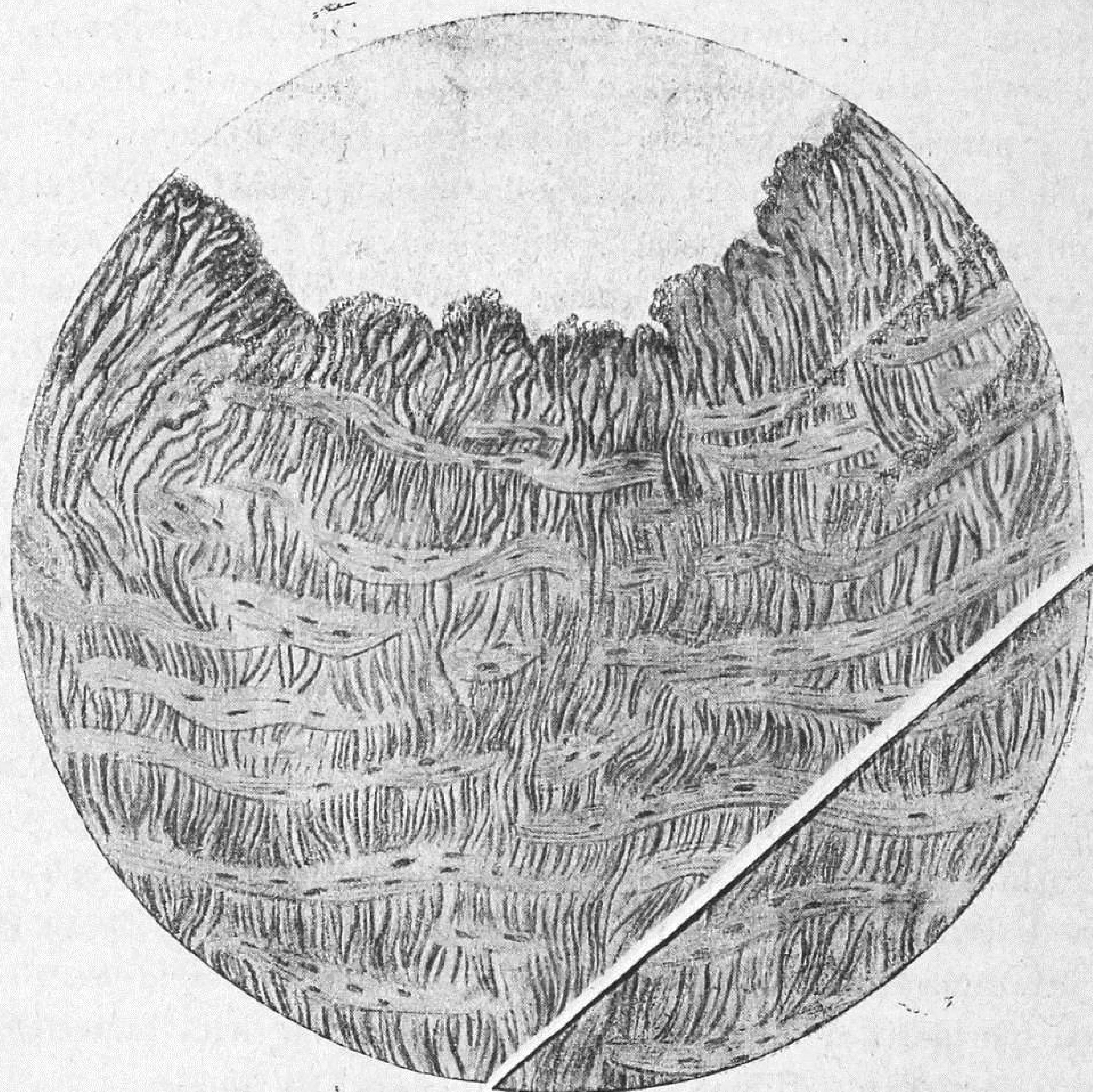


Fig. V. — Sezione trasversa di vena varicosa a parete ispessita. Colorazione con emateina e van Gieson. Il connettivo interstiziale appare fortemente proliferato: nell'intima scorgonsi piccole vegetazioni endoflebitiche (Verich. ob. 7, oc. 2).

e ad un solo strato. L'elastica interna mostra nei preparati trattati col Weigert lesioni variabilissime ma sempre assai cospicue, in molti punti mancando completamente, in altri essendo atrofizzata, spezzettata o ancora sfibrillata. Nella media si ha una proliferazione assai cospicua del connettivo intermuscolare sotto forma di fasci modicamente compatti e piuttosto poveri in elementi cellulari. I fasci muscolari rivelano bensì fenomeni regressivi ma in prevalenza non molto profondi nè avanzati, nè in ogni caso uniformi, alternandosi zone dove essi fasci abbondano ed hanno conservato una disposizione perfettamente normale e cioè circolare, con altre dove invece questa disposizione regolare è scomparsa insieme ad una atrofia, più o meno avanzata, delle cellule muscolari stesse. La figura V tratta da un preparato colorito col Van Gieson e corrispondente ad una porzione della parete venosa non molto alterata, mostra chiaramente, oltre alle piccole vegetazioni endo-

flebitiche, una notevole proliferazione del connettivo intermuscolare della media, mentre i fasci muscolari appaiono ben conservati e a direzione circolare. Nella avventizia non si sono constatate lesioni molto evidenti, tutto riducendosi a lievi infiltrazioni di elementi cellulari e a qualche modificazione delle proprietà coloranti delle fibre elastiche. Reperti sommamente diversi dal normale ce li forniscono i preparati trattati col metodo del Bielschowsky con cui rilevansi modificazioni evidentissime del reticolo delle « gitterfasern ».

Queste appaiono notevolmente abbondanti nella tonaca intima dove formano nella endovena dei reticolati assai fitti sopratutto in corrispondenza delle vegeta-

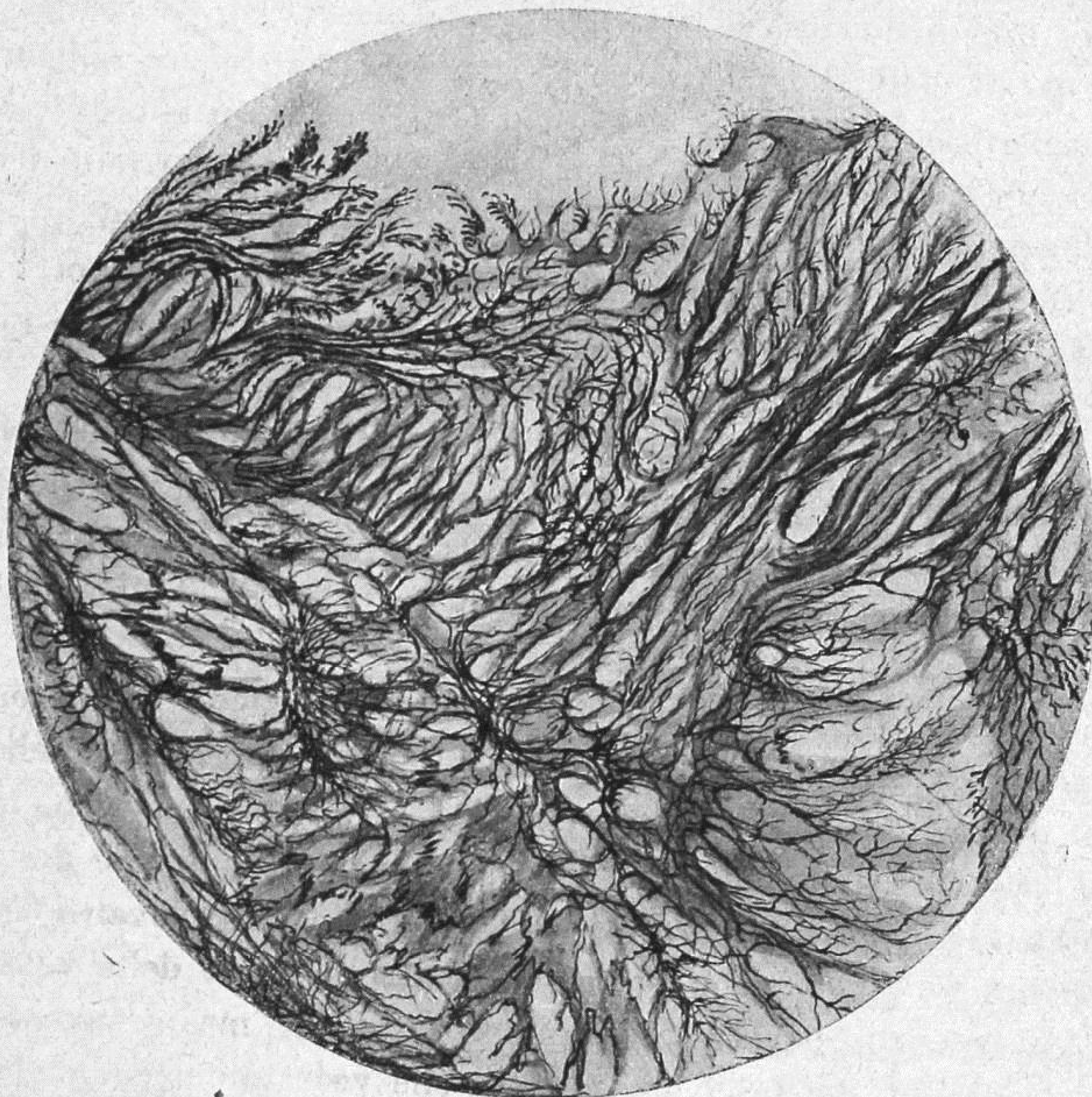


Fig. VI. — Sezione di parete varicosa in corrispondenza di una vegetazione endoflebitica. Metodo Bielschowsky. Scorgesi il fine e abbondante reticolato di « gitterfasern » neoformate (Verich. obb. 7, oc. 4).

zioni endoflebitiche. Quivi esse presentano la più svariata disposizione, diversa ancora da quella osservata in caso di lesioni varicose iniziali. Non si tratta infatti di un reticolato uniforme più o meno diffuso, ma di veri e propri ciuffi abbastanza individualizzati nei quali le « gitterfasern » dopo essersi fra loro intrecciate nei più diversi sensi, si risolvono in arborizzazioni finissime apparentemente libere. La figura VI dà un'idea esatta della disposizione che le « gitterfasern » possono assumere in una vegetazione endoflebitica, spiccando per il loro colorito intensamente nero sul restante tessuto collageno. Sempre per quanto riguarda il reticolo delle « gitterfasern » nell'intima giova notare un altro fatto e cioè il calibro, relativamente considerevole, che esse possono assumere in certi punti, e più specialmente nei punti nodali di reciproco incrocio.

Da ultimo osservasi pure che molti di questi fasci di « gitterfasern » aventi la loro sede nell'intima, si insinuano nella media sotto forma di ciuffi e di filamenti, attraverso le soluzioni di continuo, dianzi descritte, della elastica interna.

Ma ancora nella media sono dimostrabili modificazioni molto accentuate del sistema delle « gitterfasern », essendo scomparsa non solo quella disposizione tipicamente regolare che si rinviene in una safena normale (V. fig. II), ma ancora essendo notevolmente aumentate in quantità ed estensione (iperplasia). Si osserva infatti nei preparati trattati col metodo di Bielschowsky che nella media spiccano ciuffi di « gitterfasern » che, dai preparati di confronto con Van Gieson, si vedono corrispondere principalmente al connettivo intermuscolare. Malgrado l'abbondanza notevole di questi ciuffi di « gitterfasern », rilevasi però che essi hanno conservato una certa regolarità, mostrando una disposizione a piani concentrici separati fra loro dai fasci muscolari a direzione circolare: deve aggiungersi inoltre che la densità e l'aggrovigliamento massimo delle « gitterfasern » corrisponde agli interstizi intermuscolari, mentre il reticolo più fine e meno denso appare in rapporto coi fasci muscolari, quantunque anche qui non sia possibile stabilire se questo rapporto corrisponda veramente a ciascuna cellula muscolare.

Nella avventizia le modificazioni concernenti il sistema delle « gitterfasern » non sono molto cospicue: tuttavia anche in questa tunica è rilevabile un certo grado di iperplasia che pure qui non è diffusa e uniforme ma limitata a determinati tratti per modo che essa si presenta sotto forma di ciuffi isolati più o meno fitti e irregolari.

Passando ora a studiare queste medesime alterazioni nelle vene colpite dal processo varicoso ma in maniera da aversi oltre all'ispessimento della parete vasale anche una dilatazione più o meno cospicua del lume del vaso, notasi in primo luogo come esse corrispondano nelle loro linee generali a quelle descritte sopra. Infatti nei preparati coloriti col Van Gieson e col Weigert rilevansi le solite vegetazioni endoflebitiche più o meno prominenti entro al lume della vena, ed una notevolissima proliferazione del tessuto connettivo della media con atrofia, in certi punti molto spiccata, dei fasci muscolari: nelle vegetazioni endoflebitiche osservasi con relativa frequenza un fatto nuovo e cioè l'esistenza in esse ancora di fasci longitudinali di fibre muscolari liscie. La figura VII, tolta da un preparato colorito col Van Gieson, dimostra con evidente chiarezza l'esistenza di questi fasci muscolari longitudinali in corrispondenza di una vegetazione endoflebitica. I preparati trattati col metodo di Weigert fanno rilevare bensì fatti molto chiari di regressione e degenerazione dell'elemento elastico sotto forma di cumuli amorfi di elastina e di granulazioni sparse uniformemente in certi tratti della parete vasale, ma mostrano però ancora una evidente neoformazione di fibrille elastiche nella media e nell'intima: l'elastica interna è ben conservata solamente in qualche punto, mentre nel restante o è affatto scomparsa o frammentata o notevolmente assottigliata. Fatti regressivi, per quanto non molto cospicui, rilevansi pure nell'avventizia, dove l'elemento elastico è in parte atrofico e frammentato.

I più interessanti reperti si hanno anche qui colla applicazione del metodo del Bielschowsky con cui rilevasi una straordinaria abbondanza di « gitterfasern ». La disposizione assunta dalle « gitterfasern » per quanto irregolare, offre differenze no-

tevoli a seconda che si consideri l'intima, le vegetazioni endoflebitiche, o le tuniche esterne. Nell'intima ispessita, dove non esistono vegetazioni endoflebitiche evidenti e dove manca l'elemento muscolare, rilevasi un reticolato di « gitterfasern » sufficientemente fitto, ma non presentante però alcun ordine speciale nella disposizione delle singole fibrille essendo esse incrociate e intersecandosi nelle più diverse maniere. Invece in corrispondenza delle vegetazioni intimali o dove si abbia l'esistenza di fasci di fibre muscolari liscie longitudinali (V. fig. VIII), le « gitterfasern » appaiono disposte sotto forma di un reticolato a maglie regolari ed in evidente rap-

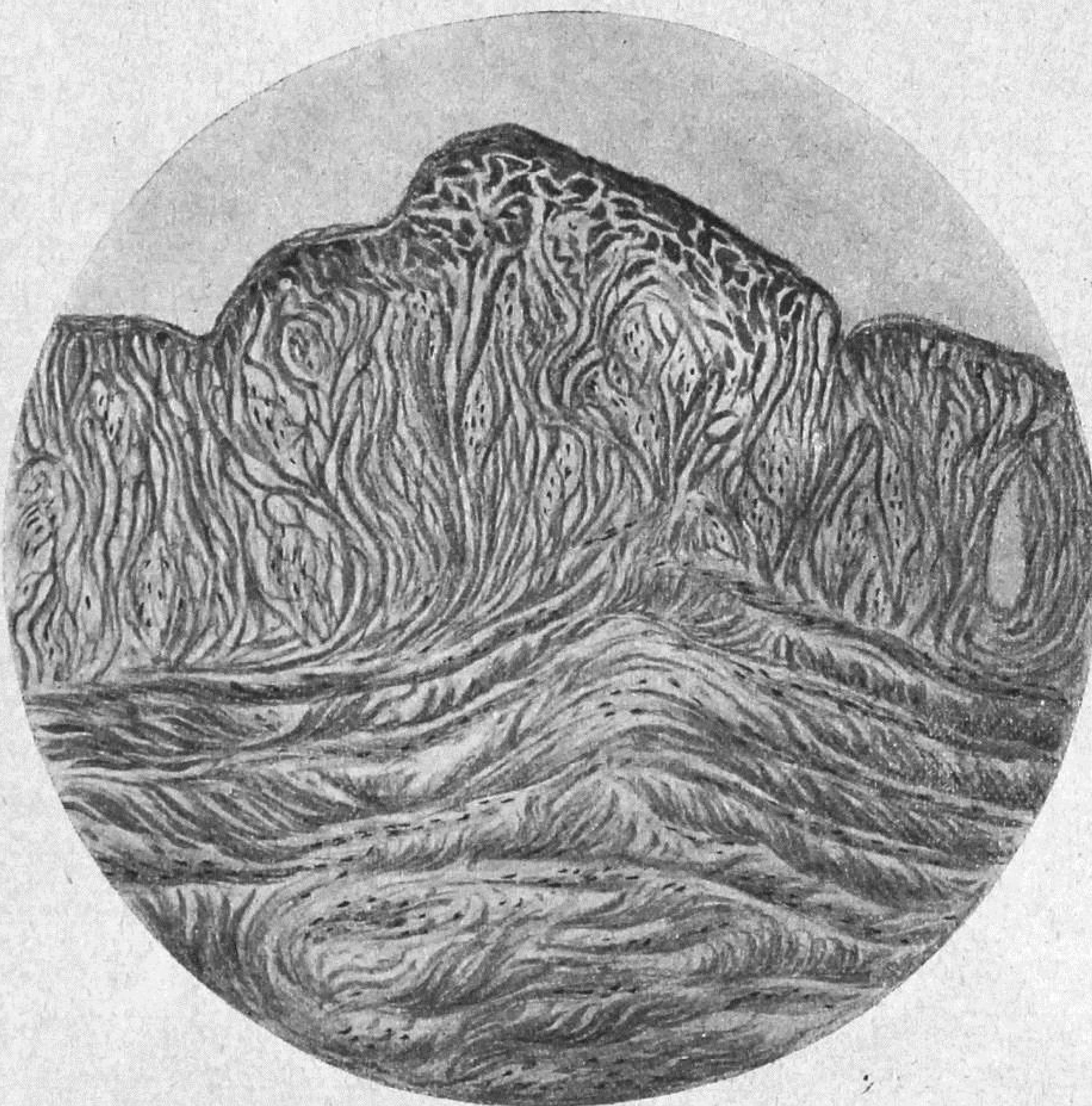


Fig. VII. — Sezione trasversa di vena varicosa a parete ispessita. Colorazione coll'ematеina e col Van Gieson. Oltre all'abbondante iperplasia connettivale scorgonsi fasci muscolari longitudinali nella vegetazione endoflebitica (Verich. obb. 4, oc. 2).

porto, come può giudicarsi dai preparati di confronto (V. fig. VII), coll'elemento muscolare stesso.

Ma dove il sistema delle « gitterfasern » presenta un grado molto avanzato di iperplasia, è in corrispondenza della tonaca media, dove esse prevalgono sugli altri tessuti ed anche sul collageno stesso. Il reticolato che in tal modo viene ad essere costituito è fittissimo, quantunque si tratti di fibre molto esili, ma presenta anche una certa regolarità di disposizione, residuo evidente della disposizione normale primitiva. Si osserva infatti che il reticolo delle « gitterfasern » della media per quanto, come si è detto, continuo è in realtà costituito dall'alternarsi di zone concentriche compatte con altre meno compatte, di guisa che si ha la disposizione riprodotta nella figura VIII. A forte ingrandimento si constata ancora che mentre le zone più compatte hanno una struttura in tutto simile a ciuffi molto aggrovigliati e compatti (V. fig. IX), questa struttura manca invece nei tratti meno addensati dove può riconoscersi una

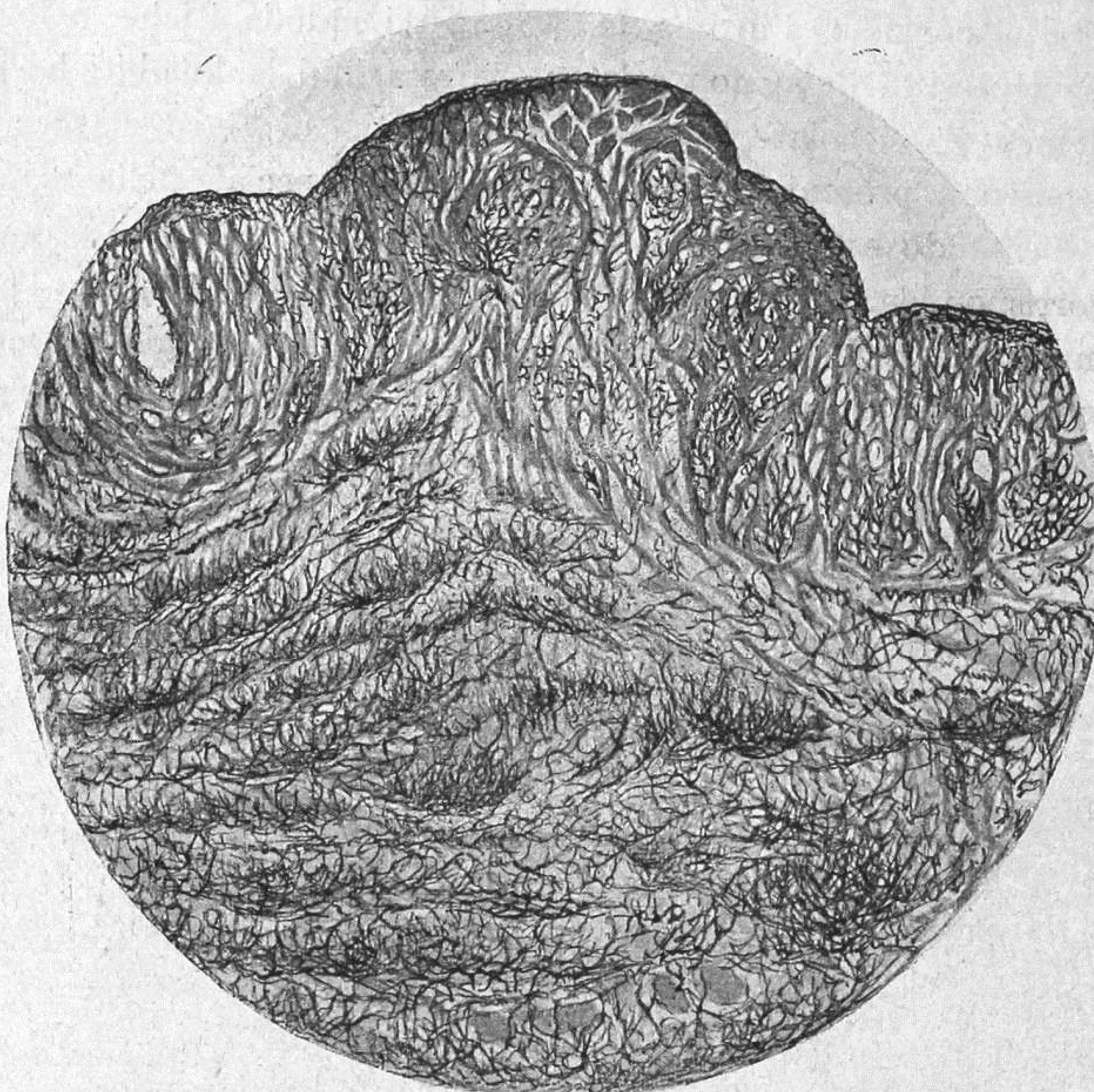


Fig. VIII. — Medesima porzione di vaso della fig. VII. Trattamento col metodo di Bielschowsky. Rilevasi la intensa proliferazione delle « gitterfasern » e la diversità di disposizione di esse nella media e nelle vegetaz. endoflebitiche (Verich. obb. 4, oc. 2).

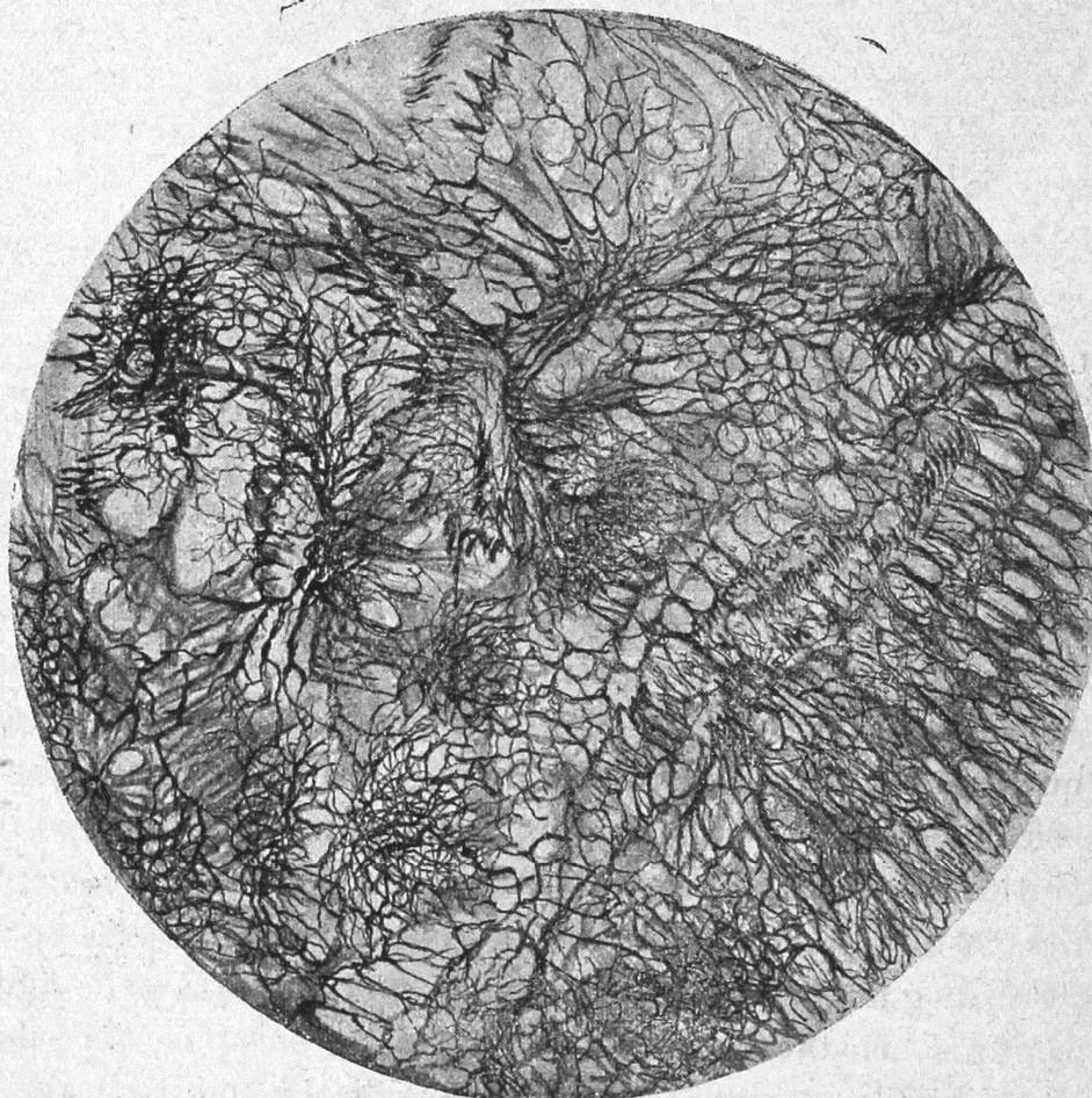


Fig. IX — Dettaglio della tonaca media di vena varicosa a parete ispessita. Metodo Bielschowsky. Si scorge una iperplasia intensa del reticolo delle « gitterfasern » delle quali appare evidente la disposizione a ciuffi e a maglie (Verich. obb. 7, oc. 5).

disposizione infinitamente più delicata a forma di finissimo reticolato a maglie minutissime. E ciò che anche qui dà una particolare importanza al reperto è il diverso rapporto topografico assunto nella parete vasale dalle zone più addensate e da quelle meno addensate del reticolo delle « gitterfasern », giacchè le prime corrispondono alle zone di proliferazione connettivale, mentre le seconde sono in rapporto evidente coi fasci muscolari. Nella avventizia si hanno in tutto reperti simili a quelli constatati nelle vene con ispessimento della parete senza o con scarsa dilatazione: si ha cioè un'iperplasia, il più spesso disordinata, dei fasci di « gitterfasern » i quali si presentano sotto forma di ciuffi più o meno compatti e addensati.

Non è da credere però che le lesioni del reticolo delle « gitterfasern » nelle vene varicose con pareti ispessite e lume dilatato, corrispondano sempre al quadro istologico ora descritto, giacchè in molte sezioni, diffusamente o soltanto in determinati tratti di esse, sono constatabili evidenti alterazioni regressive delle « gitterfasern », consistenti in frammentazioni più o meno diffuse, o in una trasformazione granulare per cui in luogo di fibre o fibrille sono constatabili granuli minutissimi, a disposizione lineare, e capaci di assumere la reazione del Bielschowsky.

Un altro fatto ancora in questa varietà di lesione, corrispondente ad un grado già avanzato del processo varicoso, è constatabile: la diversità di reazione cioè che alcune « gitterfasern » isolate, o riunite a piccoli fasci possono dare riguardo al Bielschowsky. Questa diversità consiste nella tonalità differente di colorito che alcune fibrille assumono nei vari tratti del loro decorso, essendo francamente nere nella loro parte mediana, e di un colorito violaceo alle loro estremità, reperto che sta ad indicare essere già avvenuta una parziale trasformazione di queste « gitterfasern » in fibrille collagene.

Riassumendo le lesioni del reticolo delle « gitterfasern » constatate nelle varici con pareti ispessite, si vede che il fatto di gran lunga prevalente è quello della iperplasia di esse talora di grado notevolissimo. Inoltre risulta pure che un certo ordine è rilevabile in questi fasci iperplastici, i quali mostrano di ubbidire ancora a determinate leggi di topografia, sopratutto per quello che riguarda la tonaca media. Però accanto a questi fatti di iperplasia sono pure rilevabili, per quanto non molto cospicui, fenomeni regressivi consistenti in frammentazione e degenerazione granulare di alcuni fasci di fibrille, associati ad una precoce trasformazione di alcune di esse in fibrille collagene.

III Gruppo.

Come è stato premesso in principio in questo gruppo vengono comprese le lesioni flebectasiche di alto grado e molto avanzate, quelle cioè che si identificano nel cosidetto gozzo varicoso, il quale non rappresenta altro che una dilatazione molto cospicua di un determinato tratto di una vena flebectasica; a ciò aggiungasi che la dilatazione è in questo caso accompagnata ad un assottigliamento considerevolissimo della parete vasale stessa.

I reperti microscopici ottenuti coi mezzi soliti di ricerca e segnatamente col Weigert e col Van Gieson, mostrano che la struttura normale del vaso è non solo

completamente scomparsa, ma che ha ceduto il posto ad una struttura di gran lunga più semplice. Non si rileva infatti più alcuna traccia dell'elemento muscolare, mentre alla lor volta le fibre e le lamelle elastiche, anche della avventizia, sono frammentate, spezzettate, atrofiche e quasi dovunque ridotte a cumuli di elastina: in altre parole la parete venosa è ridotta ad una parete connettivale, povera di elementi cellulari, e capace di essere colorita più o meno diffusamente dal Van Gieson. Lo stesso endotelio di rivestimento in molti punti manca, oppure è degenerato e atrofico spesso osservansi trombi o residui di trombi, il più spesso rossi.

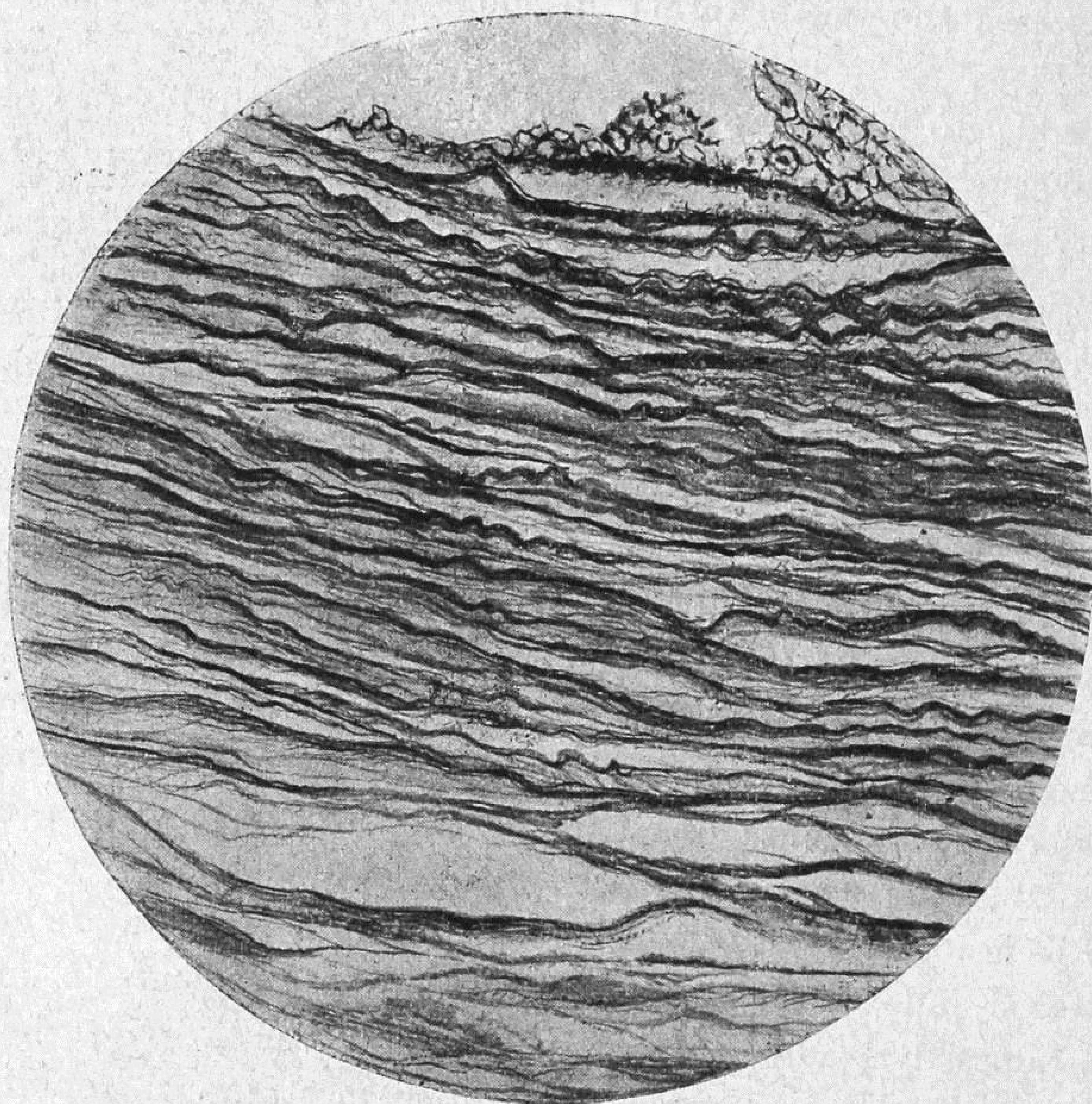


Fig. X. — Parete di gozzo varicoso (Sez. trasv.). Trattamento col metodo di Bielschowsky. Osservasi una struttura quasi esclusivamente collagena (Verich. obb. 7, oc. 2).

Il metodo del Bielschowsky fa rilevare con notevole evidenza non solo la struttura fondamentale della parete del gozzo, ma ancora la grandissima differenza che in riguardo agli esami precedenti, presenta il reticolo delle « gitterfasern ».

Si rileva infatti (V. fig. X), che gli elementi lamellari o fibrillari da cui appare pressochè unicamente costituita la parete vasale, assumono col Bielschowsky un colorito diffusamente e uniformemente violaceo, ciò che sta ad indicare essere il collageno il tessuto di gran lunga prevalente. Invece per quanto riguarda il sistema delle « gitterfasern » non soltanto manca qualunque disposizione che ricordi, sia pure alla lontana, i reperti notati in una vena normale oppure in una vena colpita da un processo varicoso non eccessivamente avanzato, ma, fatto notevolissimo, manca pure, se si può dire, qualsiasi traccia di « gitterfasern », non verificandosi, si può dire in alcun punto, la nota reazione nera caratteristica di esse. Solamente non tralasciando l'esame più minuzioso di qualsiasi punto delle sezioni, si perviene a riconoscere l'esistenza di qualche fibrilla che ha ancora in parte conservato l'at-

titudine di assumere la colorazione nera. Ma come ho detto, si tratta di fatti isolati, dappertutto prevalendo la reazione caratteristica del collageno.

Per cui in sostanza può dirsi che quando si tratta di lesioni varicose di grado avanzatissimo e cioè di gozzi varicosi, la struttura della parete vasale ha raggiunto il massimo grado di semplicità essendo scomparsa qualsiasi traccia di tessuto funzionante (fibre muscolari, fibre elastiche. « gitterfasern »), al cui posto viene a sostituirsi il comune tessuto collageno.

Riassunto e considerazioni.

Se si vogliono, in linea generale, riassumere i dati raccolti colle presenti ricerche sopratutto per quanto riguarda il sistema delle « gitterfasern », risulta in maniera molto evidente che durante lo svolgimento di tutto il processo varicoso dalle fasi il più possibilmente iniziali fino a quelle più avanzate si determinano nelle « gitterfasern » lesioni molto pronunciate: queste alla lor volta si possono presentare sotto due varietà diverse, anzi opposte fra loro, essendosi constatate lesioni progressive (iperplasia, ipertrofia) e lesioni regressive (atrofia, degenerazione).

Inoltre dal reciproco confronto dei preparati trattati coi comuni metodi di colorazione (soluzioni basiche, Van Gieson, Weigert per il tessuto elastico, ecc.) con quelli trattati col Bielschowsky è emersa la constatazione che esiste un parallelo e anzi, pare, un intimo rapporto fra le alterazioni rinvenute nel sistema delle « gitterfasern » e quelle del tessuto elastico, del tessuto muscolare e del connettivo interstiziale, senza che ciò, d'altra parte, significhi una identità di lesione per queste diverse specie di tessuti.

Certamente nella evoluzione di tutto il processo varicoso il sistema delle « gitterfasern » giuoca una parte importantissima e forse precipua, come stanno a dimostrarlo la precocità e anche, può dirsi, l'intensità e l' abbondanza dei fenomeni di iperplasia. Giacchè l'iperplasia del reticolo delle « gitterfasern » non soltanto si manifesta fino dal comparire delle lesioni iniziali, ma si accentua e si mantiene per tutto il periodo varicoso, ad eccezione delle ultime fasi (gozzo) in cui all' opposto anche le « gitterfasern » finiscono collo scomparire per i fatti di atrofia e degenerazione.

Questa iperplasia del sistema delle « gitterfasern » non si manifesta però disordinatamente e diffusamente, ma segue invece determinate modalità nella sua origine e nella sua diffusione, accompagnando l' evoluzione progressiva del processo varicoso il quale, come si è visto, originatosi nell'intima si diffonde secondariamente alla media e più tardi, nelle fasi ultime, anche all'avventizia, per quanto in questa non raggiunga mai un grado molto elevato a cagione dei processi involutivi e degenerativi che colpiscono le « gitterfasern ».

Un fatto molto caratteristico e, si può dire costante, è quello riguardante la minuta disposizione delle « gitterfasern » iperplastiche che ci dà ragione dell'apparenza diversa che può offrire il reticolo delle « gitterfasern » stesse. Così nell'intima l'iperplasia di queste fibrille avviene bensì in maniera più o meno regolare e diffusa, ma però non si perviene a riconoscere una speciale disposizione nel reticolo iperplastico stesso, presentandosi le fini fibrille neoformate disposte nei più diversi

sensi e nelle più variate direzioni, d'onde ne viene quell'intreccio irregolare e complicatissimo osservato nell'intima di vene varicose, e non suscettibile quindi di una descrizione particolareggiata. Una disposizione sufficientemente regolare può osservarsi nell'intima solamente in corrispondenza di vegetazioni endoflebitiche che, nelle vene varicose a pareti ispessite, mostrano di contenere esili fasci longitudinali di fibre muscolari liscie: quivi osservasi un reticolato a maglie regolari evidentemente in rapporto coi fasci muscolari stessi.

Una relativa regolarità di reperto osservasi invece, in generale, nel reticolo delle « gitterfasern » della media, in cui rilevasi bensì un' iperplasia considerevole di esso, ma nello stesso tempo appare evidente la disposizione a zone regolari, concentriche date dall'alternarsi di tratti più addensati con altri meno addensati. Sempre in questo reticolo iperplastico osservasi che le zone più addensate corrispondono al connettivo intermuscolare proliferato della media, mentre quelle meno addensate sono in evidente rapporto coi fasci di fibre muscolari liscie aventi, come si è veduto, nella media della safena, un decorso prevalentemente circolare. Ed ancora la minuta e fine struttura di questo reticolato di « gitterfasern » iperplastiche, varia a seconda che si consideri la porzione di esso corrispondente al connettivo iperplastico intermuscolare, oppure quella in rapporto coi fasci muscolari. Giacchè infatti una struttura evidentemente e finamente reticolare è soltanto dimostrabile nelle « gitterfasern » corrispondenti ai fasci muscolari, mentre nelle altre porzioni, sono in diretto rapporto cioè coll'elemento muscolare contrattile, prevale la struttura a ciuffi più o meno densi, ma sempre però irregolare verificandosi un intreccio delle « gitterfasern » stesse nelle più diverse direzioni.

Questa certa regolarità di disposizione che governa tutto il processo di iperplasia delle « gitterfasern », sopratutto nella tunica media delle vene varicose, giacchè nell'intima e nella avventizia prevale invece, tranne in qualche caso speciale, il nessun ordine di reciproco rapporto, si mantiene per un periodo relativamente lungo, ma poi per processi degenerativi e regressivi finisce col cedere verificandosi nello stesso tempo l'assottigliamento della parete varicosa primitivamente ipertrofica e ispessita. In altre parole quando all' ispessimento subentra l'assottigliamento della parete vasale, che trova la più completa espressione nel gozzo varicoso, si constata pure una progressiva atrofia e scomparsa del reticolo delle « gitterfasern », che è quanto dire che quando ai fenomeni iperplastici di queste ultime, subentrano la degenerazione e l'atrofia, si determina secondariamente la distensione progressiva e passiva del segmento varicoso colpito.

Certamente se si fa il confronto con la disposizione delle « gitterfasern » rinvenuta nelle vene normali, si rileva che come in queste ultime l'orientamento di esse (V. reperti e figure concernenti le vene normali) è in gran parte subordinato alla presenza e direzione dei fasci muscolari, altrettanto si verifica, per quanto in unione ad una iperplasia spiccatissima, nel ricco ed abbondante reticolo delle vene varicose.

In conclusione, ad eccezione delle fasi avanzatissime del processo varicoso, il reticolo delle « gitterfasern » va incontro nelle forme comuni di flebectasia ad una serie di fenomeni progressivi, fra i quali principalissimo quello della iperplasia, mentre la iperplasia semplice colpisce di solito alcuni fasci isolati e mai in maniera molto accentuata e caratteristica. I fenomeni regressivi che si hanno solamente

nelle fasi ultime del processo varicoso, sono caratterizzati principalmente dalla frammentazione e della degenerazione granulare delle « gitterfasern » stesse. Accanto però a questi fatti che indicano certamente una evoluzione ed una involuzione del sistema delle « gitterfasern », se ne notano altri di natura diversa e pure ben rilevabili col metodo di Bielschowsky: intendo dire la trasformazione di alcune « gitterfasern » per una parte del loro decorso e sopratutto alle estremità in fibre collagene. Di questa specie di metaplasia si può col Bielschowsky rendersene un conto molto preciso, giacchè si pervengono a riconoscere i limiti precisi o quasi in cui, in una medesima fibra, cessa la reazione nera per cedere il posto alla colorazione violacea del collageno. Riguardo anzi a questa trasformazione bisogna notare il fatto che essa è constatabile soltanto nelle fasi relativamente assai avanzate del processo varicoso e più particolarmente nelle forme in cui si ha ispessimento della parete vasale in associazione ad un grado notevole di ectasia. Alla lor volta poi questi fatti regressivi del reticolo delle « gitterfasern » e di trasformazione collagena, si accentuano quanto maggiore è la dilatazione vasale e l' assottigliamento della parete, per cui anzi può dirsi che la speciale struttura rinvenuta nel gozzo varicoso non è altro che la espressione morfologica dell'insieme di questi fatti regressivi che colpiscono il sistema delle « gitterfasern ».

Viene ora in campo una questione importantissima, a cui non è possibile di rispondere che in via di ipotesi, quale sia cioè il significato di queste varie modificazioni patologiche concernenti il sistema delle « gitterfasern », considerato tanto in sè stesso quanto in rapporto al processo varicoso. A questo riguardo necessita richiamarsi alle nozioni più importanti che oggi si hanno intorno all' argomento delle « gitterfasern » che, come è noto, sono state studiate in vari organi, tanto allo stato normale che patologico. Come si sa è al Maresch che spetta il merito di avere applicato il metodo del Bielschowsky allo studio del connettivo degli organi parenchimali, ritraendo da questa applicazione risultati nuovi e impreveduti; per chi voglia prendere cognizione dei dati più importanti concernenti il sistema delle « gitterfasern » nei vari organi dove finora queste sono state studiate sia in condizioni normali che patologiche, può consultarsi il recente lavoro di Russakoff che riporta i dati più importanti raccolti dai vari ricercatori fino al 1909.

Più recentemente e cioè in questi ultissimi tempi, si sono occupati in maniera speciale dell'argomento delle « gitterfasern » il Barbacci, il Moriani e il D'Antona della scuola anatomo-patologica senese, stabilendo, coi loro importanti studi, il significato definitivo fisiologico e fisio-patologico di questo sistema. È sopratutto da questi studî e in special modo dalle ricerche del Barbacci che risulta come le « gitterfasern » rappresentino *un tessuto speciale sparso nella trama degli organi e in intimo rapporto genetico col comune connettivo*: a questo fatto, ammesso anche dal maggior numero degli altri ricercatori, il Barbacci ha potuto aggiungere un' altra constatazione, riguardante cioè la *capacità delle « gitterfasern » di subire una metaplasia in fibre collagene*. Questo concetto desunto dall' esame di preparati trattati col metodo del Bielschowsky lievemente modificato dal Barbacci stesso, come ho accennato sul principio del presente lavoro, ha la più alta importanza istologica e teleologica indicando chiaramente il significato fisio-patologico delle « gitterfasern ». La denominazione quindi di « tessuto precollageno » indicata per queste fibrille

dal Barbacci, riassume in una sola parola il significato preciso di questo tessuto suscettibile di trasformarsi in comune connettivo collageno.

Questa interpretazione dell'intimo significate dal sistema delle « gitterfasern » ha trovato la sua più larga conferma negli studi dei processi sclerotici, segnatamente degli organi parenchimali, nei quali il Barbacci ha potuto rilevare su larga scala l'iperplasia e la metaplasia collagena delle « gitterfasern » stesse.

Questi medesimi fatti trovano la loro più larga conferma nelle presenti ricerche concernenti il processo varicoso il quale pure, almeno in linea generale, deve essere considerato come un processo sclerotico. L'intensa proliferazione ed iperplasia delle « gitterfasern » che raggiunge, come si è veduto, un grado cospicuo in alcuni stadî del processo flebectasico, è in tutto identificabile a ciò che è stato consultato nei processi sclerotici degli organi parenchimali. D'altra parte siccome la genesi intima di queste fibrille sembra essere in intimo rapporto colla cellula connettivale, di cui esse fibrille non rappresenterebbero altro che una specie di prodotto di differenziazione, così si comprende facilmente come l'iperplasia massima delle « gitterfasern » si osservi proprio in diretta corrispondenza colla proliferazione degli elementi connettivali, come appunto è stato constatato nelle vene varicose, e in special modo nella media dove compare assai precocemente, un processo di miosite interstiziale. Con questo non deve già intendersi che nelle vene varicose l'iperplasia del sistema delle « gitterfasern » colpisca soltanto la tunica media, chè anzi essa si inizia nella tunica intima insieme colla iperplasia degli elementi connettivali della endovena, ciò che conferma l'intimo rapporto genetico che queste fibrille hanno colle cellule connettive, ma deve intendersi che essa iperplasia raggiunge il grado più cospicuo dove più cospicua e regolare è la proliferazione connettiva. E questo appunto della regolarità e del grado elevato della iperplasia connettivale della tunica media osservasi negli stadi inoltrati del processo varicoso, nei quali sopratutto è rilevabile un ispessimento più o meno considerevole della parete venosa stessa. E siccome d'altro lato nelle vene varicose a pareti ispessite è ancora distinguibile una trama muscolo-elastica, sufficientemente regolare ed ordinata, così osservasi pure nel reticolo iperplastico delle « gitterfasern » una certa regolarità ed ordine in rapporto evidente colla disposizione del connettivo proliferato.

D'altra parte deve considerarsi che pressochè tutti gli autori si accordano nel ritenere il sistema delle « gitterfasern » come un sistema di sostegno degli elementi parenchimali: ora nelle vene elementi parenchimali veri e proprii non esistono, ma esistono però lamelle elastiche e sopratutto fibre muscolari liscie che hanno un valore equivalente come elementi regolatori la fine disposizione del reticolo stesso delle « gitterfasern ». Infatti anche nei vari tipi di vene normali non si osserva per parte delle « gitterfasern » una disposizione qualsiasi e identica per tutte, ma rilevasi invece che la disposizione di esse varia in grado preponderante a seconda non solo della quantità maggiore o minore di tessuto muscolare, ma ancora e principalmente a seconda della direzione e disposizione dei singoli fascetti muscolari, quasi che le « gitterfasern », formando delle specie di tenuissime gabbie, ne costituissero altrettante trame di sostegno relativamente individualizzate. Ora questo dato istologico, facilmente e chiaramente dimostrabile in condizioni normali, si mantiene, per quanto più o meno modificato, nelle varie fasi del processo vari-

coso, escluse, come si è visto antecedentemente, quelle avanzatissime, in cui ogni regolarità è scomparsa. Ed è appunto nelle vene varicose a pareti ispessite principalmente, che si rileva che mentre il reticolo iperplastico delle « gitterfasern » ha una struttura a fasci compatti nelle zone puramente connettivali, assume invece una configurazione a maglie finissime nelle zone corrispondenti ai fasci muscolari, senza che d'altra parte sia possibile dimostrare, se esista, per ciascuna cellula muscolare una specie di gabbia e di finissimo reticolo individualizzato, come l'Insabato ha rilevato nel reticolo dell'utero umano.

Certamente l'importanza dell'elemento muscolare liscio come regolatore della disposizione del reticolo delle « gitterfasern » non sfugge a nessuno e le presenti ricerche sulle varici e quelle di altri autori per altri organi e sopratutto quelle dell'Insabato sull'utero umano lo dimostrano chiaramente. Applicando questi dati allo studio del processo varicoso, si desume che la iperplasia del reticolo delle « gitterfasern » accompagna la sclerosi connettivale per cui si ha la formazione di quei ciuffi aggrovigliati e compatti più sopra descritti, ma d'altro lato osservasi che una disposizione diversa e a fine maglie reticolari è costantemente dimostrabile in corrispondenza dei fasci muscolari preesistenti e, constatazione importantissima, in corrispondenza pure di quelli esili neoformati in alcune vegetazioni endoflebitiche.

In ultima analisi per quanto si riferisce al comportamento del sistema delle « gitterfasern » nel processo varicoso è da notare che esso reagisce con un'attiva proliferazione (iperplasia), che è in parte regolata, almeno nella safena, dall'elemento muscolare liscio, ciò che probabilmente sta in relazione con quel grado di funzione meccanica, che indipendentemente dalla scomparsa o dall'atrofia delle valvole, ha ancora conservato la parete venosa. E d'altro lato se l'iperplasia del sistema delle « gitterfasern » è in rapporto e forse anzi è la conseguenza della sclerosi connettivale iperplastica, la disposizione speciale a finissime maglie che si osserva all'intorno dei fasci muscolari può forse considerarsi come una specie di reazione difensiva nel senso meccanico-funzionale, venendo notevolmente ad arricchirsi l'apparato normale di sostegno delle fibre muscolari stesse. Per cui data l'iperplasia e la speciale disposizione assunta dalle « gitterfasern » in rapporto coi fasci muscolari, può logicamente ritenersi che la parete venosa varicosa lungi dal rappresentare una parete per nulla funzionante, abbia invece un'attiva funzionalità di cui, fino ad un certo punto, è indice la iperplasia e la disposizione del sistema delle « gitterfasern ».

Ma, come si è visto, queste speciali disposizioni non si mantengono però indefinitamente, giacchè nelle fasi avanzatissime, come nel gozzo varicoso, la struttura della parete venosa è divenuta estremamente semplice ed uniforme prevalendo esclusivamente il tessuto collageno. Questo non può per nulla stupire quando si consideri che l'elemento muscolare ed elastico va incontro per processi atrofici e degenerativi alla scomparsa completa, mentre le « gitterfasern » rappresentando, come ha stabilito il Barbacci, un tessuto precollogeno, si trasformano in fibrille collagene, trasformazione che avviene tanto più facilmente in quanto è venuta a mancare, colla scomparsa progressiva dei fasci muscolari ed elastici, la ragione principale funzionale della loro presenza.

Dall'insieme dei dati patologici raccolti nelle presenti ricerche, risulta quindi evidente l'alta importanza fisiologica e fisio-patologica del sistema delle « gitter-

fasern », e questo non soltanto sotto l'aspetto puro della anatomia patologica, ma ancora sotto quello della clinica dandoci queste minute nozioni sulla istopatologia delle vene varicose, ragione dei disturbi che presentano i malati affetti da flebectasia e inoltre dei compensi spontanei od operatori che possono osservarsi nei flebectasici. I dati poi raccolti per quanto concerne la forma pura di gozzo varicoso, ci dà la spiegazione più precisa intorno ad alcune complicazioni e sopratutto intorno alla rottura che si comprende appunto avvenire con estrema facilità, data la nessuna resistenza che può in queste condizioni opporre la parete vasale, anche di fronte al più piccolo aumento della tensione sanguigna endovenosa.

Conclusioni.

Dall'insieme delle presenti ricerche si possono trarre, per quanto riguarda il sistema delle « gitterfasern », le seguenti conclusioni:

I. Nelle vene normali il reticolo delle « gitterfasern » è largamente rappresentato, ma offre però delle differenze considerevoli per quantità e disposizione a seconda principalmente del tipo di vene preso ad esaminare.

II. Nelle vene normali appartenenti al tipo propulsivo (vene a tipo muscolare) le « gitterfasern » sono molto più abbondanti che nelle vene del tipo ricevitore.

III. Nelle vene normali rilevasi che per quanto si riferisce alla disposizione delle « gitterfasern », questa è in gran parte subordinata alla presenza e direzione dei fasci di fibre muscolari liscie, all'intorno dei quali è sempre dimostrabile un fine e regolare reticolo di « gitterfasern ».

IV. Nelle vene varicose le « gitterfasern » subiscono, ad eccezione degli stadî avanzatissimi, un'iperplasia considerevole la quale, manifestatasi insieme colle primitive lesioni che compaiono nell'intima, si svolge sempre, almeno nella safena, secondo determinate leggi di topografia e disposizione.

V. L'iperplasia del sistema delle « gitterfasern » è in diretta relazione colla iperplasia e sclerosi del connettivo interstiziale sia dell'intima che della media: osservasi però sempre una certa regolarità in questi processi iperplastici che stanno in relazione colla presenza, sopratutto, di fasci muscolari.

VI. Nelle pareti di vene varicose in cui esistono, più o meno abbondanti, fasci muscolari è sempre dimostrabile un regolare reticolato di « gitterfasern » in rapporto intimo coi fasci muscolari stessi.

VII. Scomparendo, come nel gozzo varicoso gli elementi funzionanti e il processo attivo di proliferazione connettivale, anche le « gitterfasern », che debbono considerarsi come fibre precollagene, subiscono una metaplasia definitiva in fibre collagene.

VIII. L'iperplasia del sistema delle « gitterfasern » nelle pareti varicose, ad eccezione del gozzo, contribuisce in alto grado a mantenere funzionalmente attive le vene varicose stesse.

***

Al prof. Biondi che ha messo a mia disposizione il suo ricchissimo materiale, al prof. Barbacci che, unitamente all'amico carissimo prof. Moriani, ebbe la gentilezza di controllare i miei preparati, espongo pubblicamente i miei più vivi ringraziamenti.

Siena, dicembre 1910.

(24)

LUIGI GORLA & C.

MILANO - Corso S. Celso, 17 - MILANO

TELEFONO **16-44**

Premiata Fabbrica Apparecchi Elettrici applicati alla Medicina

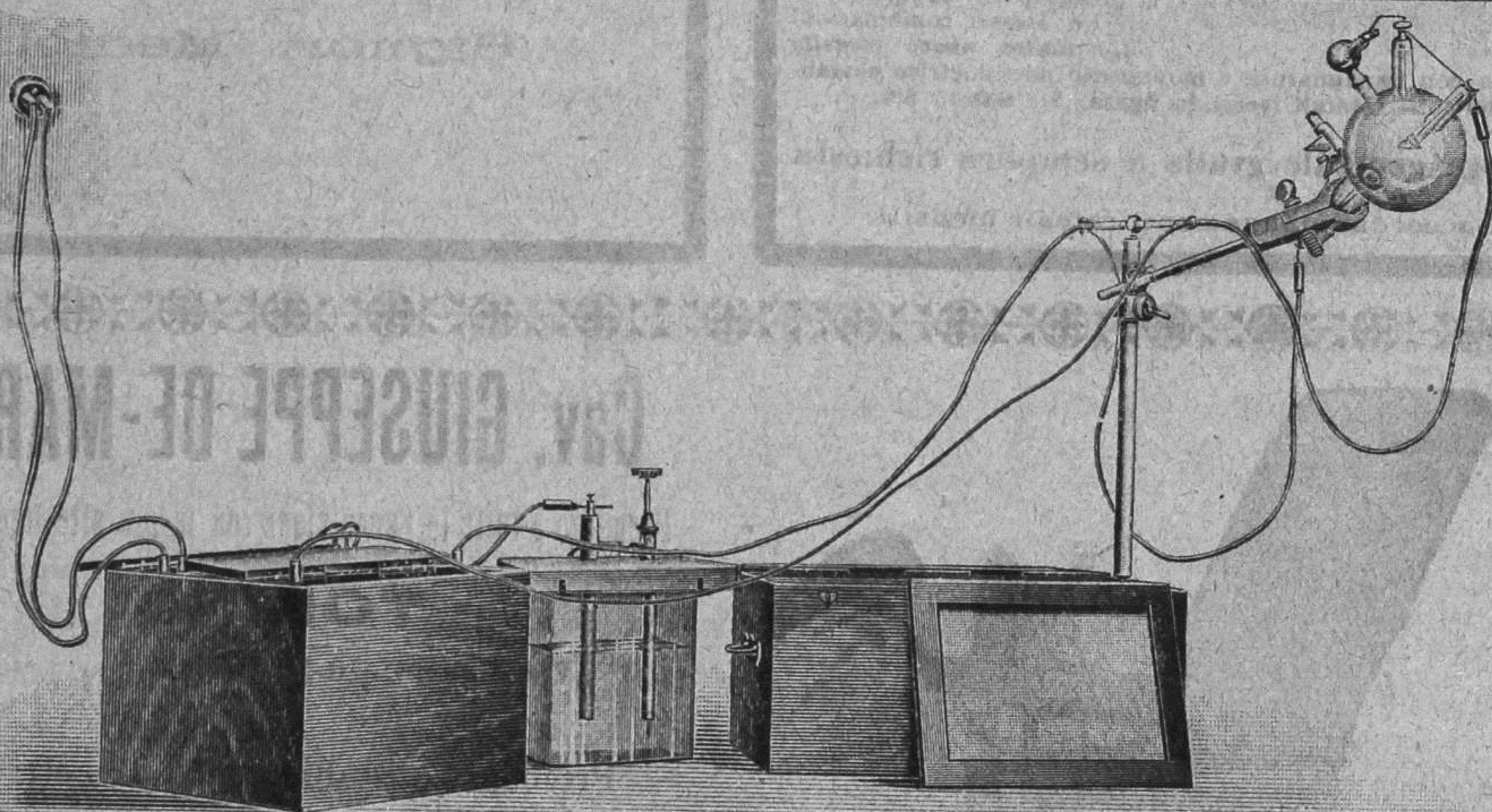
Apparecchio completo portabile





per raggi Roentgen

sistema U. MAGINI



Questo apparecchio completo **è contenuto in 2 cassette,** trasportabili, del **peso complessivo di kg. 22.**

Si possono avere **radiografie e radioscopie nitide** quanto coi più grandi armamentari oggi in uso, e serve anche per **radioterapia.**

S'attacca direttamente su **qualunque corrente** d'illuminazione.

Sempre pronti apparecchi per qualunque applicazione, e persona adatta pel funzionamento dei medesimi.

Chiedere catalogo illustrato

Forcipi di Schroeder in catalogo L. 25, per gli abbonati L. 22. **Forcipi Tarsitani** in catalogo L. 22, per gli abbonati L. 20. Vaglia all'*Agenzia del Policlinico* — ROMA.

LETTERATURA.

BARBACCI. *Sulla patologia del sistema delle « gitterfasern » in alcuni organi parenchimali.* Atti della R. Accademia dei Fisiocritici di Siena, 1910.

BARBACCI. *Il fegato duro arteriosclerotico.* Lo Sperimentale, 1910.

BINDI. *Il tessuto elastico nella safena interna in rapporto a differenti età.* La Clinica chirurgica, 1904.

BINDI e ORLANDINI. *Sulle variazioni del tessuto elastico nelle vene varicose.* La Clinica chirurgica, 1904.

CESA-BIANCHI. *Contributo alla conoscenza della fine distribuzione del tessuto connettivo nella ghiandola interstiziale dell'ovaio.* Anatomische Anzeiger, 1908.

CIGNOZZI. *Varici degli arti inferiori.* Siena, Tipografia Editrice S. Bernardino, 1910. (Vi si trova una bibliografia completa anche per ciò che riguarda la parte clinica e operativa delle varici).

CREAMER. *Ueber die Aetiologie und die chirurgische Therapie der Varicen an den unteren Extremitäten.* Münch. med. Woch., 1898

DELLA ROVERE. Anatomische Anzeiger, 1897.

DE VECCHI. *Su di un caso di fleboscierosi.* Bullettino delle Scienze mediche, 1906.

DI GIACOMO. *Sulle modificazioni istologiche della vena safena normale dalla nascita alla vecchiaia e sulle alterazioni istologiche delle varici degli arti inferiori.* Rivista Veneta di Scienze mediche, 1907.

DIONISI. *Sulle varici primitive dell'esofago.* Il Policlinico, Sezione medica, 1902.

EPSTEIN Virchow's Archiv, 1889.

FISCHER. *Ueber Entzündung Sklerose und Erweiterung der Venen mit besonderer Berücksichtigung des elastischen Gewebe der Gefässwand.* Ziegler's Beiträge, Bd. XXVII, 1907.

FRANKE. *Varix der Vena Saphena minor.* Münch. med. Woch., 1906.

HODARA. *Die Histologie der Varicen.* Monatshefte f. prakt. Dermat., 1895.

INSABATO. *Sull'evoluzione del connettivo nell'utero umano.* Archivio Italiano di Anatomia e di Embriologia, 1909.

IANNI. *Ricerche anatomiche sulle varici.* Archivio ed Atti della Società Italiana di Chirurgia, 1899.

IANNI. *Die seinen Veränderungen der Venenhäute bei Varicen.* Langembeck's Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 61, 1900.

IANNI *Le fini alterazioni delle tuniche venose nelle varici.* Gazzetta Internazionale di Medicina pratica, 1907.

KLOTZ. *Untersuchungen über die Vena Saphena magna.* Archiv für Anatom. und Physiol., 1897.

KNOTZ. *Zur Aetiologie und Kasuistik von Phlebectasien bei jungen Männern.* Wiener med. Presse, 1899.

LEDDERHOSE. *Die Bedeutung der Venenklappen und ihre Beziehungen zu der Varicen.* Centralblatt für Chirurgie, 1904.

LIVINI. *Genesi delle fibre collagene ed elastiche.* Archivio Italiano di Anatomia e di Embriologia, 1909.

LOOS. *Ein geschwulstartiger Varix in Gebiet der Vena Saphena.* Brunn's Beiträge zur klin. Chir., 1900.

LÖWENSTEIN. *Ueber die Venenklappen und Varicenbildung.* Mitt. a. d. Grenzgebieten d. Med. und Chir., Bd. 18.

MARCHETTI. *Sulla dilatazione ampollare della safena interna allo sbocco della femorale.* La Clinica moderna, 1906.

MARULLAZ. *Contribution à l'étude anatomo pathologique des veines variqueuses.* Arch. de Méd. exper. et d'Anat. pathol., 1907.

MORPURGO. *Bericht über die italienische Literatur,* 1900-904, in Ergebnisse der Allgemeine Pathologie und pathologischen Anatomie di LUBARSCH e OSTERTAG, 1908, Cap. *Zirkulationsapparat,* p 220.

PANDOLFINI. *Contributo clinico alla cura delle varici.* Il Policlinico, Sez. chirurg., 1908.

PICQUÈ et PIGACHE. *Contribution à l'étude des veines profondes du membre inférieur.* Journal de l'Anat. et de la Phys., 1908.

QUÉNU. *Étude sur les hémorroïdes.* Revue de Chirurgie, 1893.

REINBACH. *Pathologisch-anatomische und klinische Beiträge zur Lehre von der Hämorrhoiden.* Brunn's Beiträge zur klinische Chirurgie, 1897.

REMEDI. *Contributo alla cura delle varici degli arti inferiori.* La Clinica chirurgica, 1901.

RIEDER. *Beiträge zur Histologie und pathologischen Anatomie der Lymphgefässe und Venen.* Centralblatt für patholog. Anatomie, 1898.

RONCHI. *Contributo allo studio delle varici.* Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1902.

RÖHTIG. *Entwickelung der elastischen Fasern.* Ergebnisse der Anatomie und Entwickelungsgeschichte, 1909.

RÖSSLE und YOSHIDA. *Das Gitterfaserungerüst der Lymphdrüsen unter normalen und pathologischen Verhältnissen.* Ziegler's Beiträge, Bd. 45, 1909.
RÜSSAKOFF. *Ueber die Gitterfasern der Lunge unter normalen und pathologischen Verhältnissen.* Ziegler's Beiträge, Bd. 45, H. 3, 1909.
SCAGLIOSI. *Ueber Phlebectasie.* Virchow's Archiv, Bd. 180, 1905.
SCHAMBACHER. *Ueber die Aetiologie der varikösen Venenerkrankung.* Deutsche Zeitschr. f. Chir., 1899.
SCHIFFERDECKER, cit. da IANNI.
SCHUMKOW-TRUBIN. *Zur Morphologie der Gitterfasern des Leber.* Anatomische Anzeiger 1910
SLAWINSKY. *Beitrag zur Anatomie der Varicen der unteren Extremitäten.* Centralblatt für pathol. Anat., 1899.
SOBOROFF. Virchow's Archiv, 1872.
SOMMER. *Ueber multiple Phlebectasie.* In. Dissert.. Zürich, 1898.
THOREL. *Pathologie der Kreislauforgane*, in Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, 1904 — Cfr. Cap. *Venen, Phlebitis, Phlebosklerose, Phlebectasien, Varicen*, p. 1104-1117.
VANZETTI. *Flebite produttiva della vena cava e delle vene sovraepatiche con cirrosi del fegato.* Archivio per le Scienze mediche, 1905.
VIGNOLO. *Trattato Italiano di Chirurgia.* Cap. *Varici.* Milano, dott. F. Vallardi Editore.

III.

ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. sen. F. DURANTE

Tiro-paratiroidectomia e castrazione

per il dott. FRANCESCO PURPURA, docente di patologia chirurgica.

I fenomeni, che si verificano in seguito all'estirpazione dell'apparecchio tiro-paratiroideo, sono stati oggetto di numerosissime ricerche sperimentali; e queste ricerche sono state eseguite specialmente sui cani coll'asportazione delle tiroidi o delle paratiroidi isolatamente, o delle tiroidi e paratiroidi insieme.

In un lavoro su « La coordinazione umorale », pubblicato nell'ultimo volume degli Atti della Società italiana per il progresso delle scienze, il Fano scrive: « i numerosissimi studi fatti sull'apparecchio tiro-paratiroideo condurrebbero ad ammettere che il suo ufficio sia sopratutto di regolare il ricambio materiale, quello principalmente dei corpi proteici, e di neutralizzare sostanze venefiche derivanti, come prodotti terminali, da funzioni dell'organismo, che, quando si accumulano nel sangue, provocano quei fatti tossici che si osservano negli animali stiroidati o negli individui affetti da atrofia congenita o acquisita di quell'apparecchio composito. Secondo l'opinione di molti la funzione antitossica sarebbe esercitata dalle paratiroidi, mentre la tiroide propriamente detta avrebbe il doppio ufficio di versare nel sangue un prodotto che disciplinerebbe i chimismi generali, quelli in particolar modo, come si è detto, dei proteici, e di regolare lo svolgimento dell'attività nervosa ».

Oltre agli studi sperimentali per accertare la funzione dell'apparecchio tiro-paratiroideo, sono stati fatti altri studî coll'intendimento di provare se nell'organismo animale esistesse un organo capace di assumere una funzione vicariante rispetto al corpo tiroide ed alle paratiroidi, o di provare quale fosse quell'organo a funzione antagonista che, producendo tossine, rende necessaria l'azione dell'apparecchio tiro-paratiroideo.

Io mi limito a considerare le ricerche relative ai rapporti funzionali tra l'apparecchio tiro-paratiroideo e i testicoli e le ovaie.

In un lavoro del 1893 il Fano scrive di una cagna, alla quale estirpò prima la milza ed il corpo tiroide e poi le ovaie: in seguito all'ultima operazione egli non ebbe a notare alcun disturbo; sulla stessa cagna il Fano continuò a sperimentare estirpando altre ghiandole.

Questi esperimenti erano fatti allo scopo di ricercare se qualche organo potesse agire con funzione vicaria rispetto al corpo tiroide.

Il Silvestri, l'anno scorso, in due sedute della Società medico-chirurgica di Modena, riferiva alcune sue ricerche sulla castrazione e tiro-paratiroidectomia; pubblicava poi nel dicembre scorso una nota preventiva sullo stesso argomento.

Egli eseguiva nei conigli, nei gatti e nei cani, prima la castrazione completa e poi la tiro-paratiroidectomia.

Dalle sue ricerche il Silvestri formulava alcune conclusioni, tra cui la seguente: « le femmine adulte (tre coniglie e quattro cagne), per tutto il periodo dell'attività sessuale, dopo la castrazione tollerano impunemente la tiro-paratiroidectomia: in nessun momento hanno presentato il più piccolo disturbo riferentesi all'anatiroparatiroidismo, l'appetito è stato ottimo, sono aumentate di peso.

I fatti, notati in questa conclusione, il Silvestri aveva constatato nelle coniglie e nelle cagne durante il periodo dell'attività sessuale, a differenza di quanto aveva osservato nelle femmine e nei maschi molto giovani e negli adulti maschi, i quali tutti, se prima erano castrati, si comportavano rispetto alla tiro-paratiroidectomia presso a poco come gli animali normali.

Il Silvestri, a spiegare i risultati dei suoi esperimenti, riporta che le cagne e le coniglie, non solo quando sono molto giovani, ma anche durante il periodo di attività sessuale, presentano in seguito alla castrazione, precoci e rilevanti modificazioni delle ghiandole a secrezione interna, cioè ipertrofia ed iperfunzione di dette ghiandole: queste modificazioni, riporta il Silvestri, si avverano pure negli animali maschi giovani, mentre non si verificano, o non si verificano almeno in maniera da meritar valore, nei maschi adulti. L'ipertrofia e l'iperfunzione delle ghiandole a secrezione interna, secondo il Silvestri, è la causa della sopravvivenza delle cagne e delle coniglie, sottoposte prima alla castrazione e, dopo 15-20 giorni, alla tiro-paratiroidectomia durante il periodo di attività sessuale. Ma perchè non sopravvivono pure gli animali castrati in giovane età? A questa obbiezione, che il Silvestri si mette avanti, egli risponde, dicendo che la sopravvivenza non avviene perchè negli animali molto giovani le secrezioni interne sono tutte indispensabili, sia per lo sviluppo che per il normale funzionamento dell'organismo.

Rileva il Silvestri l'importanza eccezionale del suo risultato nelle femmine, venendo questo risultato a testificare della possibilità di una funzione vicariante tra le ghiandole a secrezione interna, le quali fino a questo punto erano ritenute indispensabili per l'economia e con una funzione altamente specifica, non vicariabile da ghiandole diverse.

Il Massaglia, nell'Istituto del Vassale, ha controllato gli esperimenti del Silvestri ed ha pubblicato nell'aprile scorso un lavoro, nel quale viene alla conclusione che « le cagne, a somiglianza dei cani, anche quando si trovano in periodo di attività

sessuale, non si salvano colla castrazione dagli effetti della tiro-paratiroidectomia, ma soccombono rapidamente con la stessa sindrome paratireopriva con la quale muoiono i cani non castrati ».

Il Massaglia ritiene, a spiegazione degli esiti avuti dal Silvestri, che questi, nel praticare la tiro-paratiroidectomia, abbia lasciato in sito una delle paratiroidi esterne, la quale ha impedito l'insorgenza della sindrome paratireopriva; ritiene che ciò sia avvenuto, sembrandogli difficile supporre che tutte e quattro le cagne, operate dal Silvestri, abbiano avuto tessuto paratiroideo soprannumerario.

***

Certamente i risultati, ottenuti dal Silvestri, impressionavano per l'importanza che avrebbero potuto avere e sorprendevano per le conoscenze che abbiamo sulla funzione della glandola interstiziale del testicolo e dell'ovaia: pertanto, letta nel *Policlinico* la nota del Silvestri intitolata « Castrazione e tiro-paratiroidectomia », cominciai a lavorare sullo stesso argomento.

Mi proposi di eseguire sulle cagne in periodo di attività sessuale due serie di esperienze: una serie, praticando la tiro-paratiroidectomia in primo tempo e poi, in secondo tempo, la castrazione, quando erano conclamati i sintomi susseguenti all'asportazione dell'apparecchio tiro-paratiroideo; ed un'altra serie, mettendomi nelle stesse condizioni di esperimento del Silvestri.

Colla prima serie di esperienze mi proponevo di osservare quale azione potesse avere la castrazione, per sè, sull'andamento dei fenomeni da tiro-paratiroidectomia; colla seconda serie mi proponevo di controllare i risultati del Silvestri.

Aveva eseguito la prima serie di esperimenti e ne avevo fatto altre della seconda, quando è comparsa nella *Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche* la nota del Massaglia coll'intestazione « A proposito di castrazione e tiro-paratiroidectomia ».

***

Ho sottoposto le cagne da esperimento agli interventi operativi con le dovute cautele, ed ho avuto in tutti i casi un ottimo decorso post-operativo. Ho fatto le operazioni al collo coll'anestesia locale e le castrazioni coll'anestesia cloroformica.

ESPERIENZA I. — Cagna di anni 3; pesa kg. 11.300.

24 gennaio 1911. Alle ore 16 estirpazione del corpo tiroide e delle paratiroidi.

25 gennaio. Nulla di notevole.

26 gennaio. Alle ore 8 la cagna si mostra un po' abbattuta; comincia ad avere difficoltà di respiro; cammina male, con una certa rigidità degli arti, specialmente dei posteriori, e presenta tremori fibrillari ai muscoli delle coscie e delle spalle; ha conati di vomito e rifiuta il cibo.

I fatti accennati indi si attenuano e scompaiono rimanendo soltanto lo stato di abbattimento.

Alle ore 11 pratico la laparotomia e l'estirpazione delle ovaie.

Alle ore 17 comparisce un accesso di grave difficoltà respiratoria, che poi si attenua: la cagna rimane buttata in terra, in grave abbattimento, con respiro frequente e superficiale.

27 gennaio. Alle ore 8 trovo la cagna distesa al suolo, con respiro frequentissimo e superficiale.

Poco più tardi essa muore.

All'autopsia constato la perfetta riuscita degli atti operativi, al collo e all'addome.

ESPERIENZA II. — Cagna di anni 2, del peso di kg. 4.
24 gennaio 1911. Alle ore 17 estirpazione del corpo tiroide e delle paratiroidi.
25 gennaio. Nulla di rilevante.
26 gennaio. Nelle ore pomeridiane la cagna, che sta distesa in terra, è assalita ogni tanto da difficoltà di respiro: ha il respiro frequente, superficiale, fatto con la bocca aperta e la lingua spinta fuori dalla bocca; ha pure di tanto in tanto qualche conato di vomito.
Alle ore 17, spinta a camminare, comincia a mostrarsi agitata, a muoversi barcollante e cogli arti rigidi; poi, tutto a un tratto, stramazza al suolo in contrazioni muscolari toniche e in apnea. Dopo alcuni istanti il respiro ricomincia; e l'accesso a poco a poco si calma e scompare.
27 gennaio. La cagna cammina un po' barcollante, cogli arti rigidi, specialmente gli arti posteriori; rifiuta il cibo.
Alle ore 11 opero la cagna di completa castrazione.
28 gennaio. Presenta lieve abbattimento; beve un po' di latte, ma in parte lo vomita; ha congiuntivite nell'occhio sinistro.
29 gennaio. È assai più abbattuta del giorno precedente; sta sdraiata al suolo; rifiuta il latte.
30 gennaio. La cagna è morta durante la notte.
All'autopsia mi assicuro del perfetto andamento delle operazioni praticate.

ESPERIENZA III. — Cagna di anni 4; pesa kg 14.300.
25 gennaio 1911. Alle ore 16 estirpazione del corpo tiroide e delle paratiroidi.
26 gennaio. Nulla degno di nota.
27 gennaio. È un po' abbattuta; rifiuta il cibo.
28 gennaio. Ha leggieri tremiti muscolari in tutte le parti del corpo; mangia un po' di minestra.
29 gennaio. Alle ore 8 cammina barcollando, con un principio di rigidità agli arti, specialmente agli arti posteriori; presenta pure un principio di trisma.
Alle ore 12 spingo la cagna a camminare ed essa viene presa da un grave accesso di tetania: cammina di qua e di là irrequieta, ha trisma pronunziato, rigidità degli arti, difficoltà di respiro; stramazza indi al suolo con contrazioni toniche generalizzate; emette dalla bocca grande quantità di saliva. L'accesso poi si attenua e finisce, ma fino a sera la cagna ha, di tanto in tanto, contrazioni convulsive.
30 gennaio. Alle ore 8 si notano tremori muscolari in tutto il corpo.
Alle ore 11 opero la cagna di ovariectomia bilaterale.
Durante tutte le ore pomeridiane la cagna sta abbattuta, sdraiata al suolo; spinta ad alzarsi, si mette in piedi e cammina, ma, dopo alcuni passi, si sdraia e rimane in terra abbattuta.
Tolti oggi i punti della ferita al collo, i margini cutanei si sono divaricati per mancanza di un'adesione valida, quantunque non ci fosse stata affatto suppurazione della ferita.
31 gennaio. Ha tremori diffusi in tutto il corpo; sta sdraiata al suolo; spinta ad alzarsi, si mette in piedi e cammina barcollando; rifiuta il cibo.
1° febbraio. Beve un po' di latte e, per tutto il resto, si presenta come nel giorno precedente.
2 febbraio. La cagna è morta durante la notte.
All'autopsia constato l'ottima riuscita delle operazioni eseguite.

ESPERIENZA IV. — Cagna di anni 5, del peso di kg. 4.300.
25 gennaio 1911. Alle ore 17 estirpo il corpo tiroide e le paratiroidi.
26 gennaio. Alle ore 8 la cagna è assalita da gravissima difficoltà di respiro: durante l'accesso resta distesa in terra, a bocca aperta, con la mucosa della cavità orale paonazza, facendo sforzi per respirare. L'accesso poi si calma e svanisce.
Quando la cagna sta in piedi e deambula, si muove barcollando, ha rigidità degli arti, specialmente dei posteriori. Rifiuta il cibo.
Alle ore 9 opero la cagna di completa castrazione.
Dopo l'operazione essa ha un gravissimo accesso di difficoltà nel respiro. Questa difficolta di respiro, più o meno attenuata dura fino alle ore 13.
27 gennaio. La cagna rifiuta la minestra; beve un po' di latte e poco dopo lo vomita.

28 gennaio. Beve un po' di latte e poi in parte lo vomita.
29 gennaio. A sera è abbattuta e rimane sdraiata al suolo; rifiuta il latte.
30 gennaio. La cagna è morta durante la notte.
All'autopsia mi assicuro del regolare andamento degli atti operativi praticati.

ESPERIENZE V, VI, VII, VIII, IX e X. — Cagne nel periodo di attività sessuale, di peso variabile da 4 a 12 kg.
Ho eseguito in queste cagne, come in quelle degli esperimenti precedenti, l'estirpazione del corpo tiroide e delle paratiroidi.
Esse hanno presentato in modo vario i noti fenomeni da tiro-paratiroidectomia, cioè: anoressia, disfagia, conati di vomito, assoluta inappetenza, tremori fibrillari ai muscoli, irrequietezza, rigidità degli arti, contrazioni toniche o tonico-cloniche di alcuni gruppi muscolari, difficoltà nella respirazione, tachipnea, tachicardia, sonnolenza, abbattimento.
Quando i fenomeni da mancata presenza delle tiroidi e paratiroidi erano bene evidenti, ho praticato negli animali l'ovariectomia bilaterale.
Dopo la castrazione ho notato sempre la persistenza dei disturbi, che le cagne presentavano in seguito alla tiro-paratiroidectomia; e specialmente ho notato la persistenza dell'assoluta inappetenza e dell'abbattimento.
La morte degli animali si è avuta dopo un periodo variabile di 6 a 12 giorni dalla prima operazione.
All'autopsia ho potuto constatare in tutti i casi l'ottima riuscita degli atti operativi eseguiti.

Nei dieci esperimenti, che ho riportato, ho fatto sulle cagne nel periodo di attività sessuale, in primo tempo, la tiro-paratiroidectomia e poi, in secondo tempo, la completa castrazione, quando erano conclamati i sintomi determinati dall'assenza dell'apparecchio tiro-paratiroideo.

In tutte le cagne si è verificata la persistenza dei fenomeni dovuti alla tiro-paratiroidectomia, fino alla morte; e questa è avvenuta nel periodo di tempo, che è solito per i cani operati semplicemente di estirpazione dell'apparecchio tiro-paratiroideo.

Risulta quindi dai detti esperimenti come la castrazione non modifichi gli effetti della tiro-paratiroidectomia in maniera da determinare la sopravvivenza delle cagne. Non esiste nelle ovaie delle cagne una funzione che, antagonista a quella dell'apparecchio tiro-paratiroideo, sia la causa dei fenomeni mortali nelle cagne operate di tiro-paratiroidectomia.

***

Un altro gruppo di esperienze è quello che ho fatto, praticando sulle cagne nel periodo di attività sessuale la castrazione e poi, dopo un tempo variabile da 20 giorni a un mese, l'estirpazione del corpo tiroide e delle paratiroidi.

ESPERIENZA XI. — Cagna di anni 3; pesa kg. 6.400.
4 maggio 1911. Alle ore 16 pratico l'estirpazione delle ovaie.
Dalla detta operazione la cagna guarisce perfettamente.
3 giugno. Alle ore 16 eseguisco la tiro-paratiroidectomia.
4 giugno. Durante tutta la giornata la cagna appare vivace, bene in salute; ha mangiato un po' di minestra ed ha bevuto latte ed acqua.
5 giugno. Alle ore 7 compaiono fenomeni di tetania. La cagna diventa cogli arti rigidi, portati in estensione, specialmente gli arti posteriori, e poi cade al suolo in convulsioni tonico-cloniche: ha difficoltà di respiro. Dopo un poco si rimette in piedi ed ha tremiti diffusi in tutto il corpo. Spingendola a camminare, si muove cogli arti rigidi e barcollante. Beve un po' di latte. Trascorsi ancora alcuni minuti, è presa da un grave accesso di difficoltà di respiro, che dura per mezz'ora: la

cagna sta, colla bocca aperta e colla lingua spinta fuori della cavità orale, a respirare affannosamente.

Durante la giornata ha avuto altri accessi di difficoltà nel respiro e di tremori diffusi in tutto il corpo.

Verso sera la spingo a camminare e va cogli arti rigidi, barcollante.

6 giugno. Alle ore 8 sta sdraiata a terra, tranquilla.

Nel resto delle ore antimeridiane presenta, a riprese, difficoltà di respiro; cammina cogli arti rigidi, specialmente gli arti posteriori; ha tremori diffusi in tutto il corpo; rifiuta la minestra, prende un po' di latte.

Alle ore 16 ha difficoltà di respiro, tremiti negli arti posteriori. Indi si rimette e mangia un po' di minestra con pezzetti di carne.

Alle ore 19 sta sdraiata al suolo, abbattuta.

7 giugno. Nelle ore antimeridiane sta abbattuta; rifiuta la minestra, mangia soltanto due pezzetti di carne che sono nella minestra.

Nelle ore pomeridiane presenta ogni tanto una certa difficoltà di respiro e tremori muscolari.

8 giugno. Durante tutta la giornata presenta, a riprese, difficoltà di respiro, rigidità agli arti, scosse muscolari; rifiuta il cibo; beve un po' d'acqua con deglutizioni stentate.

9 giugno. Durante la giornata si mostra abbattuta; ha ogni tanto tremori, diffusi; rifiuta il cibo; beve un po' d'acqua con difficoltà nella deglutizione.

10 giugno. Sta abbattuta; rifiuta la minestra e l'acqua.

11 giugno. Sta accovacciata; ha ogni tanto qualche tremito; rifiuta il cibo; beve poca acqua e subito ha stimolo di tosse e vomito.

12-13 giugno. Fatti simili a quelli del giorno precedente.

14 giugno. È morta duranta la notte.

All'autopsia constato l'ottimo andamento delle operazioni eseguite.

Esperienza XII. — Cagna di anni 4; pesa kg. 7.500.

6 maggio. Alle ore 16 pratico la laparotomia ed estirpo le ovaie.

26 maggio. Alle ore 16 asporto il corpo tiroide e le paratiroidi.

Dopo un'ora dall'operazione la cagna comincia ad essere irrequieta, si scuote in tutto il corpo, come se avvertisse un forte prurito, strofina il muso per terra.

27 maggio. Durante la giornata presenta ogni tanto un po' di difficoltà nel respiro. Rifiuta il cibo; beve soltanto un po' di acqua.

28 maggio. Nelle ore antimeridiane sta abbattuta, distesa al suolo; ha di tanto in tanto tremori muscolari in tutte le parti del corpo; rifiuta il cibo; beve acqua e vien presa dalla tosse e dal vomito. Alle ore 16 beve acqua e tossisce e vomita. Comincia indi a camminare agitata e cade al suolo con grave difficoltà di respiro: resta per alcuni istanti in apnea e poi riprende a poco a poco a respirare e si rimette.

29 maggio. Nelle ore antimeridiane rifiuta il cibo; beve un po' d'acqua e tossisce e vomita. Ha congiuntivite in tutti e due gli occhi.

Alle ore 17, tutto a un tratto, comincia a camminare agitata, ha respiro frequente e superficiale, emette grida lamentose, come se avesse forte dolore, ha conati di vomito e cade in terra: stesa al suolo, flette gli arti e poi li distende fortemente e pare non respiri più; ricomincia indi a respirare con inspirazioni rare, profonde e rumorose, e continua poi con respiro frequente, affannoso, mentre ha contrazioni tonico-cloniche degli arti, specialmente degli anteriori e lieve opistotono. Trascorsi i fenomeni testè descritti, che durano un quarto d'ora, la cagna resta sdraiata al suolo, abbattuta, con respiro frequente e superficiale. Dopo mezz'ora sta molto meglio e si mette in piedi, quando viene assalita da un altro accesso: cade in terra, il respiro si fa man mano più frequente, emette grida di dolore, ha contrazioni tonico-cloniche e poi respiro frequente soltanto. Il nuovo accesso si calma e svanisce, ma, dopo un quarto d'ora d'intervallo, un altro ne viene con pronunziata tachipnea, forti grida dolorose, contrazioni muscolari toniche. Durante questo accesso muore. All'autopsia rilevo la perfetta riuscita degli atti operativi praticati.

Esperienza XIII. — Cagna di 6 anni; pesa kg. 8.600.

6 maggio. Alle ore 17 faccio la completa castrazione.

26 maggio. Alle ore 17 estirpo il corpo tiroide e le paratiroidi.

27 maggio. La cagna sta sdraiata al suolo. Rifiuta la minestra e l'acqua.

28 maggio. Sta sdraiata, abbattuta. Rifiuta la minestra, beve un po' d'acqua e tossisce ed ha conati di vomito. Presenta di tanto in tanto tremiti negli arti posteriori. Ha congiuntivite in tutti e due gli occhi.

29 maggio. Alle ore 8 trovasi distesa al suolo, abbattuta. Spinta ad alzarsi e a mangiare, si mette in piedi, rifiuta la minestra e mangia soltanto un pezzetto di carne; vomita subito però questo pezzetto di carne e, ingoiatolo di nuovo, torna a vomitarlo. Dopo ciò, diventa irrequieta, ha contrazioni toniche negli arti posteriori, che porta in estensione, e stramazza al suolo in apnea; riprende indi a poco a poco a respirare e si rimette dall'accesso.

Alle ore 16 mangia un po' di carne, che si trova in mezzo alla minestra e subito dopo vomita; comincia poi a camminare di qua e di là agitata e cade al suolo cogli arti distesi e la testa in opistotono: in questa posizione sta in apnea; dopo alcuni secondi compie alcuni atti respiratorii per passare di nuovo in apnea; e così, dopo alcuni periodi alternati di apnea e di respirazioni profonde, torna col respiro normale: allora tutti i muscoli contratti si rilasciano e l'accesso svanisce.

30 maggio. Durante le ore antimeridiane la cagna ha diversi accessi, che cominciano con difficoltà grave di respiro e rigidità agli arti, e poi continuano per un poco con respiro frequente e superficiale.

Alle ore 18 noto che la cagna è molto abbattuta ed assisto ad un accesso simile a quelli delle ore antimeridiane Indi, dopo mezz'ora di calma, si presenta un nuovo accesso: la cagna sta col torace rigido, immobile, ed ha respiro addominale profondo; presenta inoltre gli arti distesi, rigidi.

Alle ore 20 la cagna sta distesa al suolo in un abbattimento estremo; ha il respiro frequente e superficiale.

31 maggio. La cagna è morta durante la notte.

All'autopsia constato il perfetto andamento degli atti operativi compiuti.

Esperienza XIV. – Cagna di anni 4; pesa kg. 7.

24 maggio. Faccio la completa castrazione.

17 giugno. Alle ore 16 estirpo il corpo tiroide e le paratiroidi. Alle ore 18 la cagna è assalita da grave difficoltà di respiro; più tardi comincia a respirare bene, ma resta al suolo abbattuta.

18 giugno. Durante la giornata continua nello stato di abbattimento; ha di tanto in tanto tremori in tutto il corpo; mangia un po' di minestra e beve un po' di latte.

19 giugno. Continua coll'abbattimento e coi tremori; mostra, a riprese, rigidità degli arti, specialmente degli arti posteriori, come pure accessi più o meno gravi di difficoltà nel respiro.

20 giugno. Gravissimi accessi di difficoltà di respiro e gli altri fatti come nel giorno precedente.

21 giugno. La cagna è morta durante la notte.

All'autopsia trovo in perfetta regola tutto quanto si riferisce agli atti operativi eseguiti.

Anche in questo gruppo di esperimenti ho avuto costantemente la comparsa dei fenomeni da tiro-paratiroidectomia e la morte delle cagne, che erano tutte nel periodo di attività sessuale.

Io ho lasciato passare tra la castrazione e la tiro-paratiroidectomia un intervallo di tempo variabile da 20 giorni a un mese.

Questo periodo di tempo può sembrare breve, volendo ottenere lo sviluppo di una funzione vicaria; ma io ho fatto questo gruppo di esperimenti per controllare i risultati ottenuti dal Silvestri, e questi lasciava passare tra un'operazione e l'altra un intervallo di 15 a 20 giorni.

Castrando pertanto le cagne, non si ha, in un periodo di tempo variabile da 20 giorni a un mese, lo sviluppo di una funzione vicariante, che possa salvare gli animali dai fenomeni consecutivi alla tiro-paratiroidectomia.

***

Come l'apparecchio tiro-paratiroideo, l'ipofisi, ecc., anche le ghiandole sessuali hanno una secrezione interna, la quale è dovuta ai corpi interstiziali. Il testicolo, oltre la ghiandola seminale a secrezione esterna, possiede un organo a secrezione interna, che ha influenza sullo sviluppo dello scheletro, sopra manifestazioni che hanno importanza per la conservazione della specie e sul temperamento psichico: esercita pertanto influenze strutturali, genetiche e psichiche. Fatti analoghi, ma meno accentuati, sono da attribuire alla ghiandola interstiziale dell'ovaia nella femmina.

Ora risulta da numerosi dati clinici e sperimentali l'esistenza di correlazione tra le ghiandole a secrezione interna: è stato dimostrato che alcuni organi a secrezione interna reagiscono o presentano un'alterazione funzionale, quando venga estirpato o si ammali un altro organo a secrezione interna.

In base ai miei esperimenti non esiste tra apparecchio tiro-paratiroideo e ovaie nel periodo di attività sessuale delle cagne, e tra i detti due apparati e altri organi, una relazione tale da permettere la vita delle cagne, trattate coll'estirpazione dell'apparecchio tiro-paratiroideo e consecutiva castrazione, o anche trattate colla castrazione e successiva tiro-paratiroidectomia a distanza di 20-30 giorni dal primo atto operativo.

Colla tiro-paratiroidectomia e la castrazione non si rileva nelle cagne un'azione antagonista tra apparecchio tiro-paratiroideo e ovaie; non si rileva inoltre che nello spazio di 20-30 giorni dalla castrazione si possa sviluppare una funzione vicariante da parte di qualche organo rispetto all'apparecchio tiro-paratiroideo: azione antagonista e funzione vicariante, tali da determinare la sopravvivenza delle cagne all'asportazione del corpo tiroide e delle paratiroidi.

Dagli esperimenti miei posso dedurre le seguenti conclusioni: la completa castrazione nelle cagne durante il periodo di attività sessuale non libera, per azione diretta, dagli effetti letali della tiro-paratiroidectomia; non libera inoltre dagli stessi effetti, quando si pratica la castrazione in primo tempo e poi, dopo un tempo variabile da 20 giorni a un mese, la tiro-paratiroidectomia.

BIBLIOGRAFIA.

FANO e ZANDA. *Contributo alla fisiologia del corpo tiroide.* Archivio per le scienze mediche, vol. XIII, 1889.

FANO. *Sulla funzione e sui rapporti funzionali del corpo tiroide.* Archivio italiano di clinica medica, 1893.

ID. *La coordinazione umorale.* Atti della Società italiana per il progresso delle scienze, IV riunione, 1910.

MASSAGLIA. *A proposito di castrazione e tiro-paratiroidectomia.* Gazzetta degli ospedali e delle cliniche, n. 40, 1911.

PEPERE. *Sur les modifications de structure du tissu parathyroidien normal et accessoire (thymique) en rapport avec la fonction vicariante. Considérations et recherches.* Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, n. 1, 1903.

ID. *Le ghiandole paratiroidee. Ricerche anatomiche e sperimentali.* Torino, 1906.

SILVESTRI. *Castrazione e tiro-paratiroidectomia. Nota preventiva.* Il Policlinico, fasc. 50, 1910.

VI.

Istituto di Patologia e Clinica Propedeutica Chirurgica della R. Università di Pavia
diretto dal Prof. G. Perez

La cobrareazione di Calmette in talune affezioni chirurgiche.

Nota preventiva del dott. G. APERLO, assistente.

Questa mia nota sui risultati di un numero di esperienze ancora molto limitato, in un campo di ricerche delicatissime che ammettono delle conclusioni sicure soltanto qualora esse siano state fatte su larghissima scala, trova giustificazione nel fatto che le conclusioni di recenti lavori sullo stesso argomento, sono tali che potrebbero far desistere gli sperimentatori dallo studio di una reazione che invece ad altri finora ha dato dei risultati, se non ottimi certamente assai promettenti.

E se anche i miei, nel seguito delle ricerche che ho in corso, saranno concordi a quelli fin qui ottenuti, non solo potrò affermare che tale reazione, nelle affezioni tubercolari può avere una certa importanza al pari dell'altre finora usate (oftalmo-cuti-reazione, deviazione del complemento, ecc.) ma che da essa si potranno trarre grandi vantaggi anche in altre affezioni.

E per la tubercolosi devo anzi subito premettere che, almeno nelle forme chirurgiche di essa, in cui la diagnosi può esser assodata con maggior certezza che non in talune forme mediche non sempre riconoscibili specialmente nello stadio iniziale, la cutireazione che si considera come una delle più costanti e quindi di maggior valore diagnostico dà risultati spesso non probativi.

Intanto, a parte qualunque considerazione sull'eventuale influenza della data di preparazione e del modo di conservazione della tubercolina, non è di poca importanza il fatto che a seconda che essa provenga da uno o dall'altro Istituto preparatore i risultati sono più o meno sicuri. Questo fatto dimostrato da molti autori, specialmente all'estero, è stato in Italia confermato dal Fornario che sperimentando con tubercolina di diversa provenienza ha conchiuso essere la migliore quella dell'Istituto Pasteur di Lilla; ed anche noi nel nostro Istituto mentre con altre tubercoline in casi certi (sia dal punto di vista clinico che istologico) di tubercolosi non avevamo che il 40-45 % di risultati positivi, siamo saliti ora con quella dell'Istituto Pasteur quasi al 65 %, percentuale che con ogni probabilità verrebbe ad elevarsi qualora la reazione anzidetta si facesse sempre oltre che con tubercolina di stipite umano anche con quella di stipite bovino, nel qual campo io ho iniziato apposite ricerche anche per accertare se ed in quanto le forme chirurgiche tubercolari stiano in rapporto col bacillo tubercolare dell'uno o dell'altro stipite.

Il Secchi in un suo lavoro conclude che la reazione alla tubercolina manca in un numero rilevante di casi (20 %) e che quasi la metà degli individui clinicamente indenni da tubercolosi presentano reazione positiva; egli ha sperimentato su 264 casi dei quali 64 tubercolosi con l'80 % dei risultati positivi; 100 sospetti col 63 % e 100 indenni col 41 %.

Il Fornario ha trovato la reazione positiva nel 55 % della famiglia ospitaliera dell'Ospedale di Novara.

Tutto ciò induce, mi sembra, a ricercare se nelle affezioni tubercolari chirurgiche data la incostanza della cutireazione per le ragioni suesposte, si debba accettare o meno il sussidio diagnostico della cobrareazione.

Pochissimi si sono occupati finora della cobrareazione di Calmette e tranne i lavori di Calmette stesso e dei suoi allievi Massol, Breton, Guerin, di Szaboky, Beyer, Pekanovich, Fornario, Alessandrini, Pontano e qualche altro, nulla conosciamo intorno a questa reazione specialmente nel campo chirurgico.

Nel 1908 Calmette assieme ai suoi allievi Massol e Breton comunicava prima a l'Académie des Sciences, poi a la Société de Biologie che in base alle loro ricerche potevano asserire che il siero d'uomo o d'animale tubercoloso, scaldato per mezz'ora a 56° contiene una sostanza lipoide, probabilmente analoga alla lecitina, capace di attivare il veleno di cobra, cioè di renderlo emolitico per i globuli rossi lavati di cavallo o di coniglio, mentre i sieri d'uomo, di bue o di maiale sano, pure inattivati, restano inattivi.

Questa reazione avrebbe dato al Calmette dei risultati così buoni, specialmente negli stadi iniziali della tubercolosi, che egli attribui ad essa, forse con un po' troppo d'entusiasmo un valore quasi patognomonico.

Ottimi risultati del resto furono ottenuti anche da Pekanovich e qui in Italia dal Fornario che per primo si occupò di tali esperienze.

Non è qui il luogo, specie in una nota preventiva, di occuparsi del meccanismo di questa reazione e di vedere se veramente la sostanza attivante sia la lecitina che nel siero dei tubercolosi si troverebbe in una certa quantità, mentre in quello normale sarebbe nulla o in tracce minime; certo è che altri sieri, con una percentuale molto minore, hanno questa proprietà attivante come Pekanovich, Fornario, Pontano ed io stesso abbiamo osservato.

Un lavoro abbastanza completo sulla ricerca di questo meccanismo è stato fatto dall'Alessandrini al cui lavoro rimando il lettore che volesse vedere più addentro nella questione.

E senz'altro riferisco sulle mie ricerche che rappresentano un terzo appena di quelle che mi sono proposto di eseguire.

I pazienti furono in tutto 30 di cui 15 con affezioni tubercolari, 3 affetti da sarcoma, 4 da carcinoma, 8 con affezioni varie.

La diagnosi clinica fu confermata all'esame microscopico e batteriologico del tessuto asportato con l'atto operativo o di parti all'uopo prelevate dal focolaio morboso.

A tutti, tranne che a due pazienti, fu praticata la cutireazione adoprando tubercolina dell'Istituto Pasteur di Lilla.

Mi riservo a lavoro completo di riferire dettagliatamente la tecnica da me eseguita. Per ora dirò che su 15 casi di tubercolosi studiati: 5 dettero positive sia la cobrareazione che la cutireazione; 3 positiva la sola cobrareezione; 4 positiva la sola cutireazione.

Complessivamente quindi la cobrareazione fu positiva in 8 casi (53.3 %) e la cutireazione in 9 casi (60 %).

Dalle mie osservazioni però altri fatti scaturirono che, se saranno confermati dal seguito delle mie ricerche, renderebbero la cobrareazione molto più importante forse di quello per cui il Calmette stesso l'ha proposta,

Nei sarcomi infatti la cobrareazione è stata sempre positiva, mentre è stata sempre negativa nei casi di carcinoma.

I casi, è vero, sono pochissimi (3 sarcomi e 4 carcinomi) ed inoltre mentre i sarcomi furono tutti operati e la diagnosi quindi confermata microscopicamente, nei carcinomi la diagnosi venne fatta in uno (carcinoma inoperabile della mammella), per le estese metastasi ghiandolari della fossa sopra- o sotto-clavicolari clinicamente; in un altro (carcinoma recidivato dopo due anni) la diagnosi clinica venne

confermata microscopicamente; in altri due (carcinoma della cistifellea, e carcinoma del sigma colicó) i sintomi clinici subbiettivi ed obbiettivi non lasciavano alcun dubbio sulla natura carcinomatosa.

È degno poi di nota:

1° che anch' io ho avuto un caso, come l'Alessandrini, in cui un siero inattivato di individuo normale, ha dato emolisi anche senza l'aggiunta del veleno; ora non si può pensare alla possibilltà di una incompleta inattivazione del siero perchè l'emolisi si è avuta per due volte avendo preso il sangue a 14 giorni di distanza ed avendolo inattivato la prima volta assieme a degli altri sieri di cui nessuno diede emolisi senza l'aggiunta di veleno e la seconda avendolo tenuto a 57° per un'ora intera.

A spiegare il fatto abbastanza strano l'Alessandrini emette l'ipotesi dell'esistenze in certi sieri, di un *complemento termostabile*; si potrebbe anche pensare ad un contenuto, nel siero in parola, di ambocettori di diversa specie, fra cui qualcuno anche avente una certa specificità per i corpuscoli rossi di cavallo nei quali si dovrebbe ammettere fosse restata qualche traccia di complemento non ostante l'accurato lavaggio da essi subìto;

2° l'emolisi ottenuta nel caso di una primipara sanissima in 80ª giornata dal parto, confermerebbe i dati di Fornario il quale avrebbe trovato sostanze cobrattivanti nel sangue delle gestanti e delle partorienti, sostanze che, per il mio caso, sembra che resistano per un tempo discretamente lungo dopo il parto.

In base ai dati da me raccolti, per quanto ancora limitatissimi, non si può certo affermare che la cobrareazione sia specifica delle forme tubercolari chirurgiche. Essa però in queste affezioni si riscontra con una percentuale di poco inferiore alle altre reazioni ritenute specifiche, per cui potrebbe avere sempre un certo valore sussidiario: essa poi si osserva anche in affezioni non tubercolari ed in stati fisiologici dell'organismo.

Riservandomi del resto di discutere più dettagliatamente l'importanza o meno di essa come mezzo sussidiario diagnostico a lavoro completo ed in base ad un numero molto più esteso di casi, credo interessante fare sin da ora osservare la costanza della cobrareazione nei casi di sarcomi da me osservati e la mancanza assoluta di essa nelle affezioni carcinomatose.

Ed è su tale punto che mi propongo continuare le mie ricerche.

Pavia, luglio del 1911.

BIBLIOGRAFIA.

ALESSANDRINI. *Contributo allo studio dei rapporti tra il contenuto in lipoidi del siero e reazione di Wassermann.* Il Policlinico, Sezione med., 1911, fasc. 2°, p. 49.

ID. *Ricerche sul meccanismo dell'emolisi per veleno di Cobra, con considerazioni sul suo valore diagnostico.* Il Policlinico, Sezione med., 1911, fasc. 3°, p. 97.

BEYER. *Ueber die Kobragift aktivierende Eingenschaft menschlicher Blutserum und über den Mechanismus des Kobragifthämolyse.* Münch. med. Woch., 1909, n. 43.

CALMETTE. *Les nouveaux procédés de diagnose précoce de l'infection tuberculeuse.* Paris, Masson, 1908.

ID. *Neue Methode zur Frühdiagnose der Tuberkulose.* Deutsche med. Woch., 1908, n. 4, vol. II, p. 1710.

CALMETTE, MASSOL e BRETON. *Sur les propriétés lécithinophiles du bacille tuberculeux et de la tuberculine.* Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences, 30 marzo 1908, Tome CXLVI, p. 676.

ID. *Sur les propriétés des sérums d'animaux sains et d'animaux tuberculinés à l'égard du venin de Cobra.* Comptes-Rendus de l'Ac. des Scien., 25 maggio 1908, Tome CXLVI, p. 1076.

ID. *La réaction d'activation du venin de Cobra et la recherche des anticorps* (*Bordet-Gengou*)

dans le sérum et dans le lait des sujets tuberculeux ou suspects de tuberculose. Comptes-Rendus de la Société de Biologie, 25 dicembre 1908, n. 37, p. 648.
FORNARIO. *Nuove osservazioni sull'attivazione del veleno di cobra.* Comunicazione fatta alla Regia Accademia di Medicina di Torino nella seduta del 1º luglio 1910; Giornale della Regia Accademia di Medicina di Torino, 1910, n. 57.
ID. *La tubercolosi ed i suoi mezzi più moderni di indagine e di cura.* Conferenza tenuta nell'Istituto di Batteriologia dell'Ospedale Maggiore di Novara. Stabilimento Tipog. Cattaneo, Novara, 1910.
PEKANOVICH. *Ueber den diognostischen Wert der Seroreaktionen der Tuberkulose, mit besonderer Rucksicht auf die Kobrareaktion.* Deutsch. med. Wochenschr., 1910, n. 4, p. 162.
PONTANO. *Attivazione del veleno di cobra per mezzo dei sieri dei tubercolosi.* Il Policlinico Sez. med., 1911, fasc. 3º, p. 105.
SECCHI. *Sul valore diagnostico delle reazioni locali alla tubercolina con speciale riguardo alla cutireazione.* Bullettino delle Scienze mediche, vol. X, n. 10; Pathologica, 1911, n. 54, p. 64.
SZABÒKY. *Erfahrungen über die praktische Verwertung der Komplementbindung und anderer bakteriologischer und serologischer Untersuchungen bei der Diagnose der Lungentuberkulose.* Zeitschr. f. Tuberk., 1909, Bd. XIV, H. 4, p. 270.

V.

ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal senatore prof. F. DURANTE

Sul potere antitossico delle glandole linfatiche

per il dott. FILIPPO LOFARO.

(*Continuazione e fine, v. fasc. 8*).

Per quanto io abbia ricercato nella letteratura, non mi è riuscito di trovare che alcuno abbia tentato di studiare quale influenza abbia l'estratto di glandole linfatiche sulle tossine. Mi è parso perciò opportuno ricercare se gli estratti di glandole linfatiche si comportino alla presenza delle tossine alla stessa maniera che in contatto con i germi.

A tal fine ho, colle maggiori possibili cautele asettiche, raccolto un gran numero di glandole linfatiche di bue che risultarono ad un grossolano esame apparentemente sane. Per preparare da esse l'estratto mi sono servito del metodo consigliato da Wassermann ed ho proceduto alla seguente maniera. Le glandole, pulite il più possibile dal grasso che le circondava, pesate e tagliuzzate in minutissimi pezzi, venivano mescolate ad una certa quantità di frantumi di vetro e sottoposte per due ore circa a pestamento in un mortaio fino a tanto che ne restavano ridotte in sottilissima poltiglia. A questa veniva aggiunto qualche cristallo di timolo e quattro volumi di soluzione fisiologica, ed il tutto veniva messo ad agitare per 48 ore in un agitatore elettrico. Per liberare poi l'estratto del vetro e della poltiglia veniva centrifugato per cinque minuti. Il liquido così preparato era considerato quale estratto glandolare ed adoperato per le esperienze che riferirò.

Esse vanno divise in cinque serie: nella prima serie ho iniettato in animali mescolanze a vario titolo di estratto di glandole e tossina tenute precedentemente per un tempo vario al termostato; in una seconda serie veni-

vano iniettate mescolanze di tossina ed estratto al momento in cui esse venivano preparate; in una terza serie venivano contemporaneamente iniettate tossina ed estratto in parti diverse dell'organismo: in una quarta serie veniva iniettata prima la tossina e 12 ore dopo l'estratto e finalmente in una quinta serie veniva iniettato prima l'estratto e 12 ore dopo la tossina.

I risultati di tali esperimenti li ho riassunti nella seguente tabella:

TABELLA III.

A. — *Iniezioni di mescolanza di estratto di glandole linfatiche e di tossina difterica tenute al termostato.*

Num. d'ordine	Animale	Peso — gm.	Natura e quantità del liquido iniettato	Tempo durante il quale fu tenuto al termostato	Esito
1	Cavia *A* . . .	240	1 cmc. di estratto di glandole linfatiche più 0.025 cmc. di tossina difterica	12 ore	sopravvissuta.
2	Id. *B* . . .	225	id.	id.	morta alla 70ª ora.
3	Id. *C* . . .	250	id.	id.	id. 48ª ora.
4	Id. *D* . . .	240	id.	id.	sopravvissuta.
5	Id. *E* . . .	240	0.025 cmc. di tossina difterica	id.	morta alla 40ª ora.
6	Id. *F* . . .	230	1 cmc. di estratto di glandole linfatiche	id.	sopravvissuta.
7	Id. *G* . . .	240	1 cmc. di estratto di glandole linfatiche più 0.025 cmc. di tossina difterica	24 ore	id.
8	Id. *H* . . .	250	id.	id.	id.
9	Id. *I* . . .	250	id.	id.	id.
10	Id. *L* . . .	250	id.	id.	id.
11	Id. *M* . . .	250	0.025 cmc. di tossina difterica	id.	morta alla 36ª ora.
12	Id. *N* . . .	250	1 cmc. estratto di glandole linfatiche	id.	sopravvissuta.
13	Id. *O* . . .	240	2 cmc. estratto di glandole linfatiche più 0.025 di tossina difterica	12 ore	id.
14	Id. *P* . . .	240	id.	id.	id.
15	Id. *Q* . . .	240	2 cmc. di estratto di glandole linfatiche più 0.025 cmc. di tossina difterica	id.	sopravvissuta.
16	Id. *R* . . .	240	id.	id.	morta alla 72ª ora.
17	Id. *S* . . .	240	0.025 cmc. di tossina difterica	id.	id. 40ª ora.

Segue TABELLA III.

A. — *Iniezioni di mescolanza di estratto di glandole linfatiche e di tossina difterica tenute al termostato.*

Num. d'ord.	Animale	Peso — gm.	Natura e quantità del liquido iniettato	Tempo durante il quale fu tenuto al termostato	Esito
18	Cavia *T* . . .	240	2 cmc. di estratto di glandole linfatiche	12 ore	sopravvissuta.
19	Id. *U* . . .	245	2 cmc. di estratto di glandole linfatiche più 0.025 cmc. di tossina difterica	24 ore	id.
20	Id. *V* . . .	245	id.	id.	id.
21	Id. *X* . . .	250	id.	id.	id.
22	Id. *Y* . . .	245	id.	id.	id.
23	Id. *Z* . . .	245	0.025 cmc. di tossina difterica	id.	morta alla 40ª ora.
24	Id. *Z* 1 . .	250	2 cmc. di estratto di glandole linfatiche	id.	sopravvissuta.

N.B. — In questa serie di esperienze veniva preparata prima la mescolanza che poi era messa al termostato e tenuta per il tempo segnato. Appena tolta veniva iniettata.

Segue TABELLA III.

B. — *Iniezioni di mescolanza di estratto di glandole linfatiche e di tossina difterica.*

N. d'ordine	Animale	Peso — gm.	Natura e quantità del liquido iniettato	Esito
25	Cavia *A* . . .	260	1 cmc. di estratto di glandole linfat., più cmc. 0.025 di tossina difterica	morta alla 50ª ora.
26	id. *B* . . .	265	id.	id. 62ª ora.
27	id. *C* . . .	270	id.	id. 50ª ora.
28	id. *D* . . .	270	id.	sopravvissuta.
29	id. *E* . . .	270	cmc. 0.025 di tossina difterica . .	morta alla 36ª ora.
30	id. *F* . . .	270	1 cmc. di estratto di glandole linfatiche	sopravvissuta.
31	id. *G* . . .	260	2 cmc. di estratto di glandole linfatiche, più cmc. 0.025 di tossina difterica	id.
32	id. *H* . . .	260	id.	id.
33	id. *I* . . .	250	id.	id.
34	id. *L* . . .	250	id.	id.
35	id. *M* . . .	260	cmc. 0.025 di tossina difterica . .	morta alla 40ª ora.
36	id. *N* . . .	250	2 cmc. di estratto di glandole linfatiche	sopravvissuta.

N.B. – In queste esperienze la mescolanza veniva prima preparata e iniettata immediatamente dopo.

Segue Tabella III.

C. — *Iniezioni di estratto di glandole linfatiche e di tossina difterica.*

Num. d'ordine	Animali	Peso — gr.	Sito di iniezione di estratto di glandole linfatiche	Quantità di estratto iniettato	Sito di iniezione della tossina	Quantità di tossina iniettata	Esito
37	Cavia *A*	240	sottocutaneo coscia destra	1 cmc.	sottocutaneo coscia sinistra	0.025 cmc.	morta alla 52ª ora.
38	Id. *B*	235	id.	id.	id.	id.	id. 50ª ora.
39	Id. *C*	250	id.	id.	id.	id.	id. 52ª ora.
40	Id. *D*	240	id.	id.	id.	id.	id. 58ª ora.
41	Id. *E*	255	..	..	id.	id.	id. 36ª ora.
42	Id. *F*	240	sottocutaneo coscia destra	1 cmc.	..	..	sopravvissuta.
43	Cavia *G*	245	sottoc. addome lato destro	1 cmc.	sottocutaneo coscia destra	0.025 cmc.	sopravvissuta.
44	Id. *H*	255	id.	id.	id.	id.	id.
45	Id. *I*	260	id.	id.	id.	id.	morta alla 60ª ora.
46	Id. *L*	250	id.	id.	id.	id.	id. 84ª ora.
47	Id. *M*	260	..	..	id.	id.	id. 40ª ora.
48	Id. *N*	250	sottoc. addome lato destro	1 cmc.	..	..	sopravvissuta.
49	Cavia *O*	260	sottocutaneo coscia destra	2 cmc.	sottocutaneo coscia sinistra	0.025 cmc.	morta alla 56ª ora.
50	Id. *P*	240	id.	id.	id.	id.	id. 68ª ora.
51	Id. *Q*	250	id.	id.	id.	id.	id. 60ª ora.
52	Id. *R*	250	..	..	id.	id.	id. 36ª ora.
53	Id. *S*	240	sottocutaneo coscia destra	2 cmc.	..	..	sopravvissuta.

Segue Tabella III.

D. — *Iniezioni sottocutanee in tempi diversi di estratto di glandole linfatiche e di tossina difterica.*

Num. d'ordine	Animale	Peso — gm.	Sito di iniezione e quantità di estratto linfatico iniettato	Dopo quanto tempo viene iniettata la tossina	Quantità di tossina iniettata e sito dell'iniezione	Esito
54	Cavia *A*	205	1 cmc. sottocutaneo coscia destra	12 ore	cmc. 0.025 tossina sottocutanea coscia destra	morta alla 48ª ora.
55	Id. *B*	210	id.	id.	id.	id. 40ª ora.
56	Id. *C*	210	id.	id.	id.	id. 48ª ora.
57	Id. *D*	215	id.	id.	id.	id. 48ª ora.
58	Id. *E*	210	..	..	cm. 0.025 tossina	id. 36ª ora.
59	Id. *F*	210	1 cmc. sottocutaneo coscia destra	..	..	sopravvissuta.
60	Id. *G*	220	2 cmc. estratto sottocutaneo coscia destra	12 ore	cmc. 0.025 sottocutaneo, coscia destra	sopravvissuta.
61	Id. *H*	220	id.	id.	id.	id.
62	Id. *I*	230	id.	id.	id.	id.
63	Id. *L*	230	id.	id.	id.	id.
64	Id. *M*	220	..	..	cmc. 0.025 . . .	morta alla 36ª ora.
65	Id. *N*	230	2 cmc. estratto sottocutaneo coscia destra	..	..	sopravvissuta.

Segue TABELLA III.

E. — *Iniezioni sottocutanee di tossina difterica seguìte da iniezioni sottocutanee di estratto di glandole linfatiche.*

Numero d'ordine	Animali	Peso — gm.	Sito di iniezione e quantità di tossina iniettata	Dopo quanto tempo viene iniettato l'estratto	Quantità di estratto iniettato e sito iniettato	Esito
66	Cavia *A*	215	sottocutaneo coscia destra cmc. 0.025	12 ore dopo	1 cmc. estratto sottocutaneo coscia destra	morta alla 38ª ora.
67	Id. *B*	210	id.	id.	id.	id. 40ª ora.
68	Id. *C*	220	id.	id.	id.	id. 40ª ora.
69	Id. *D*	220	id.	id.	id.	id. 40ª ora.
70	Id. *E*	220	id.	..	..	id. 36ª ora.
71	Id. *F*	215	..	..	1 cmc. estratto	sopravvissuta.
72	Id. *G*	220	sottocutaneo coscia destra cmc. 0.025	12 ore dopo	2 cmc. estratto sottocutaneo coscia destra	morta alla 46ª ora.
73	Id. *H*	230	id.	id.	id.	id. 48ª ora.
74	Id. *I*	220	id.	id.	id.	id. 50ª era.
75	Id. *L*	220	id.	id.	id.	id. 62ª ora.
76	Id. *M*	230	id.	..	..	id. 36ª ora.
77	Id. *N*	220	..	..	2 cmc. estratto	sopravvissuta.

Riassumo i risultati di queste esperienze.

Di quattro cavie inoculate con una mescolanza di un cmc. di estratto di glandole linfatiche, e di 0.025 cmc. di tossina difterica, mescolanza tenuta al termostato per 12 ore, due sopravvissero e due sono morte rispettivamente in 48 e 70 ore, mentre delle cavie controllo quella a cui fu iniettata 0.025 cmc. di tossina difterica, tenuta al termostato per 12 ore, è morta in 40 ore e l'altra che aveva ricevuto un cmc. di estratto, pure esso tenuto al termostato 12 ore, è sopravvissuta. Quattro altre cavie cui fu iniettata la stessa mescolanza che invece di 12 è stata tenuta al termostato per 24 ore sono sopravvissute tutte, mentre la cavia cui per controllo fu iniettata tossina tenuta al termostato per 24 ore, è morta in 36 ore.

Di quattro cavie inoculate con una mescolanza di 2 cmc. di estratto e di 0.025 cmc. di tossina difterica, miscuglio ch'è stato tenuto al termostato per 12 ore, tre sono sopravvissute ed una è morta dopo 72 ore, con un ritardo di 32 ore sulla cavia controllo. Quelle cui fu iniettata la stessa mescolanza tenuta però al termostato per 24 ore sono sopravvissute tutte.

Della seconda serie di ricerche (v. T. B): di quattro cavie cui fu iniettato un miscuglio di un cmc. di estratto e di 0.025 di tossina una è sopravvisuta e tre sono morte rispettivamente in 50 e 62 ore mentre il controllo è morto in 36.

Le altre quattro che avevano ricevuto nel sottocutaneo il miscuglio di 2 cmc. di estratto e 0.025 cmc. di tossina sono sopravvissute tutte mentre la cavia controllo che aveva avuta una iniezione sottocutanea di 0.025 cmc. di tossina è morta in 40 ore.

Dalla terza serie (v. T. C): le quattro cavie cui era stato iniettato in una metà del corpo un cmc. di estratto e nell'altra metà 0.025 cmc. di tossina sono morte tutte, per quanto con un certo ritardo a confronto della cavia controllo che era stata sottoposta ad una iniezione di 0.025 cmc. di tossina.

Quando però l'estratto e la tossina furono iniettate nel sottocutaneo dello stesso lato ed in vicinanza l'uno dell'altro, si è avuta la sopravvivenza di due animali e la morte degli altri due rispettivamente in 60 e 84 ore; con un ritardo cioè di 20 e 24 ore sulla cavia controllo che aveva ricevuto sola tossina.

Iniettando 2 cmc. di estratto e 0.025 cmc. di tossina a distanza l'una dall'altra, le cavie sono morte dopo 56, 60, 68 ore, con un ritardo di 20, 24, 32 ore sulla cavia controllo.

Dalla quinta serie di esperienze (v. T. D) le quattro cavie cui fu iniettato un cmc. di estratto e 12 ore dopo 0.025 cmc. di tossina sono morte con un ritardo di 4, 12 ore a confronto della cavia controllo che aveva avuta solo la tossina.

Le quattro cavie cui furono iniettati 2 cmc. di estratto e 12 ore dopo 0.025 cmc. di tossina sopravvissero tutte, mentre il controllo è morto in 36 ore.

Della quinta serie di esperienze (v. T. E) le quattro cavie che furono sottoposte ad una iniezione di 0.025 cmc. di tossina e 12 ore dopo a ciascuna di esse fu iniettato un cmc. di estratto sono morte con ritardo di 2, 4 ore, a paragone del controllo. Però le altre quattro che hanno ricevuto 0.025 cmc. di tossina e 12 ore dopo 2 cmc. di estratto sono morte con un ritardo di 10, 12, 14, 26 ore sul controllo.

* * *

Comunque associato alla tossina difterica, l'estratto di glandole linfatiche ha in tutte queste esperienze, sempre e costantemente, ritardata la morte dell'animale e spessissimo, ha annullato del tutto l'effetto letale della tossina.

Circa poi le particolarità di tale azione si può desumere, dalle ricerche su riportate, che il prolungato contatto dell'estratto di glandole linfatiche colla tossina produce a danno di questa un indebolimento della tossicità tanto maggiore quanto più lungo n'è stato il contatto. Mentre infatti 1 cmc. di estratto a contatto per 12 ore al termostato con una dose minima letale di tossina produce in questa una attenuazione tale che ritarda nella metà dei casi la morte dell'animale, e nell'altra metà ne annulla il potere letale, se la me-

scolanza è mantenuta per 24 ore al termostato, il potere tossico della tossina viene annullato completamente. Un tale risultato non può attribuirsi all'azione della temperatura sulla tossina poichè, a parte ogni altra considerazione, esiste la prova di fatto che la tossina sola tenuta al termostato per 12 e 24 ore ed iniettata poi, ha conservato integralmente la sua tossicità ed ha ucciso la cavia controllo in 36 ore.

Il prolungato contatto dell'estratto di glandole linfatiche colla tossina, nonostante si sia dimostrato utile per l'annullamento della tossicità di questa, non è però strettamente necessario. Infatti, sono stati sufficienti 2 cmc. di estratto quando la mescolanza appena preparata veniva iniettata nell'animale senza previo passaggio al termostato, per neutralizzare la dose minima letale di tossina e salvare l'animale. Resta così dimostrata indubbiamente un'azione antitossica dell'estratto delle glandole linfatiche; azione che si spiega direttamente sulla tossina e che riesce più efficace per quanto più a lungo esso ha potuto esercitare la sua azione su questa.

Circa poi l'azione a distanza dell'estratto sulla tossina, lo scarso ritardo col quale sono morte le quattro cavie cui fu inoculato in un lato del corpo un cmc. d'estratto e nell'altro lato la dose minima di tossina, ha dimostrato che l'azione antitossica dell'estratto non si è spiegata in queste condizioni tutta intiera. E si sarebbe potuto pensare che ne venga annullata ogni azione protettiva dell'estratto se il ritardo notevolissimo (60, 84 ore) nella morte dell'animale quando la tossina e l'estratto venivano iniettati nello stesso lato od in punti vicini non avesse distrutta questa ipotesi, la quale trova anche una smentita nella serie di esperienze nella quale furono iniettati 2 cmc. di estratto nel sottocutaneo della coscia di un lato, ed una dose minima letale di tossina nella coscia dall'altro lato, ottenendo come risultato la morte dell'animale con un ritardo di 20, 24, 32 ore. Indubbiamente quindi, anche a distanza l'azione antitossica dell'estratto si spiega e n'è riprova la quarta serie di esperienze nella quale 2 cmc. d'estratto di glandole linfatiche iniettati 12 ore prima di una dose minima letale di tossina sono stati sufficienti ad annullare l'azione letale di questa. Non v'ha dubbio che si potrebbe anche sospettare che la neutralizzazione sia avvenuta per azione diretta dell'estratto sulla tossina nel sangue, dove si possono essere trovati a contatto.

Mi pare però più verosimile immaginare che l'azione di difesa dell'estratto si sia esercitata a mezzo delle glandole linfatiche dell'organismo ospite, sulle quali l'estratto abbia provocato una ipersecrezione. Una tale ipotesi non trova dimostrazione su dati e prove di fatto, ma mi pare autorizzata dalle moderne conoscenze di patologia generale. E del resto la quinta serie (v. T. E) delle mie esperienze mi parrebbe che dia fondamento ad una tale ipotesi: infatti le quattro cavie cui fu iniettata una dose minima letale di tossina e, dodici ore dopo, 1 cmc. d'estratto di glandole linfatiche, sono morte tutte quasi senza alcun ritardo sulla cavia controllo, facendo inferire così che nessuna azione ipersecretiva l'estratto ha potuto esercitare sulle glandole linfatiche dell'animale già intossicate per l'azione della tossina e quindi incapaci di una iperfunzione. E di questa ipotesi io penso sia controllo il fatto che le

quattro cavie, cui fu iniettata la dose minima letale di tossina e, dodici ore dopo, 2 cmc. di estratto, sono morte tutte nonostante un maggiore ritardo a confronto delle altre; evidentemente quindi la maggior quantità di estratto ha, in questo secondo caso, provocato un maggior stimolo alla ipersecrezione riuscendo a produrre un aumento di secrezione nelle residuali porzioni di glandole linfatiche ancora capaci di funzionare, ma non riuscendo però a fare produrre la quantità di secrezione sufficiente all'annullamento della tossicità della tossina. Quindi se prove di fatto non vi sono per le quali si possa stabilire che le iniezioni di estratto provochino una ipersecrezione nelle glandole linfatiche dell'animale, tutto quanto sopra ho riferito mi autorizza a pensare che l'estratto di glandole linfatiche sia capace, iniettato in un animale, di stimolare l'apparecchio glandolare linfatico alla produzione di una maggiore quantità di secrezione che valga a difendere l'organismo contro una infezione tossica.

Ho già parlato di ipersecrezione di glandole linfatiche e di difesa dell'organismo precedendo quasi la mia idea o meglio la esposizione della mia idea. Del resto l'ho fatto perchè da quanto ho esposto non mi pare possa sorgere dubbio sul fatto che la difesa dell'organismo contro le tossine, dimostrata nella prima parte di questo lavoro come dovuta all'apparecchio glandolare linfatico, sia esercitata da questo per mezzo della produzione di speciali sostanze antitossiche le quali non trovandosi nella linfa, come fu dimostrato dal Pagano, debbono esser ricercate in una particolare secrezione delle glandole linfatiche stesse. Infatti il potere antitossico spiegato dall'estratto di glandole linfatiche e conservato da questo per vario tempo dopo che le glandole vennero asportate dall'organismo, è prova indubbia del fatto che un tale potere antitossico è riservato ad una sostanza chimica la quale mantiene la sua azione al di fuori del corpo dell'animale. E dal momento poi che di essa non se ne trova traccia nella linfa, non si può ritenere che sia il prodotto del metabolismo organico degli altri tessuti, ma deve pensarsi che sia la produzione di una finora ignorata secrezione interna delle glandole linfatiche.

Conclusioni.

Dopo quanto ho esposto mi pare si possano trarre le seguenti conclusioni dalle mie ricerche:

1° che l'assorbimento di una sostanza chimica si compie in tempo e con intensità eguali per la camera anteriore dell'occhio e per il sottocutaneo;

2° che una tossina iniettata per la camera anteriore dell'occhio (considerata come via esclusivamente linfatica di assorbimento) non riesce letale per l'animale nella quantità nella quale riesce invece letale per il sottocutaneo.

Che una dose doppia della minima letale per il sottocutaneo, iniettata per la camera anteriore dell'occhio, ha bisogno per produrre la morte dell'animale di un tempo doppio di quello necessario per uccidere un animale dello

stesso peso, quando venga iniettata sotto cute; che qualche volta anche una quantità doppia della minima letale riesce insufficiente a produrre la morte dell'animale.

Che una dose tripla della minima letale uccide, inoculata nella camera anteriore dell'occhio, con un ritardo di ventiquattro ore sul controllo cui la tossina fu iniettata sotto cute.

Che resta così dimostrata una *speciale azione* delle glandole linfatiche sulla tossina e per conseguenza una difesa dell'organismo da parte di quelle;

3° che l'estratto di glandole linfatiche contiene una sostanza capace d'indebolire o di annullare *in vitro* la tossicità della tossina.

Che tale potere antitossico è spiegato anche direttamente nell'animale e a distanza;

4° che a spiegare questi fatti è logico pensare che le glandole linfatiche siano dotate di una speciale secrezione interna alla quale è riservato il potere antitossico, secrezione che sarebbe aumentata dalle iniezioni di estratto di glandole linfatiche.

BIBLIOGRAFIA.

1. NENCKY und GIACOSA. *Gibt es Bakterien oder deren Keime in den Organen gesunder lebender Thiere?* Journal f. prakt. Chemie, 1879, Bd. 20.
2. VERNEUIL Communication à l'Académie de Médecine, 23 février 1886.
3. RINDFLEISCH. Virchow's Archiv, 1872, Bd., LIV., S. 397.
4. MEISSNER citato da VECCHI. *Sul così detto microbismo latente.* Archivio per le Scienze Mediche. Vol. XXXII, n. 20, pag. 37.
5. Citati da VECCHI, l. c.
6. HAUSER. *Ueber das Vorkommen von Mikroorganismen im lebenden Gewebe gesunder Thiere.* Archiv f. experim. Path. u. Pharmac., Bd. XX, H. I e II, 1886 S. 162.
7. KRAUS. Archiv fur experim Pathol. u. Pharmac. Bd. XXXIII, 1886, H. III, S. 174.
8. NEISSER. *Ueber Durchgaengigkeit der Darmwand für Bakterien.* Zeitschr. f. Hyg. 1896, Bd. 22.
9. OPITZ. *Beiträge zur Frage der Durchgaengigkeit von Darm und Nieren für Bakterien.* Zeitschr. f. Hyg., 1898. Bd. 29.
10. CHILLES. Dissertation Strassburg, 1901.
11. MORGAN. The Lancet. Vol. II, pag. 21, 1904.
12. ROSEMBERGER. Centr. f. mediz. Wissenschaft, 1882, H. 4, S. 65.
13. TIEGEL. *Coccobacteria septica im gesunden Wirbelthierkoerper.* Archiv f. path. Anat., Bd. 60, S. 453.
14. HOFFMANN. *Untersuchungen ueber Spaltpilze im menschlichen Blute.* Berlin, 1884.
15. HORSLEY. *On the existence of bacteria, or their antecedents in healthy tissues.* The Journal of Physiol. III, page 188.
16. ZWEIFEL. Tagebl. d. 58. Versamml. Deutscher Naturforscher u. Aerzte in Strassburg, S. 303, 1885.
17. ZÀHOR. *Untersuchungen ueber das Vorkommen von Spaltpilzen im normalen thierischen Koerper.* Medizinische Jahrbücher, 1886, fasc. 6, S. 343.
18. JAUBERT. *Du parassitisme microbien latent.* Thèse de Paris, 1886.
19. WYSOKOWICZ. *Ueber die Schicksale der ins Blut injizierten Mikroorganismen im Koerper der Warmbrüter.* Zeitschr. f. Hygiene, 1886, Bd. I.
20. LOOMIS. *Researches of the Loomis Laboratory.* V. I., 1890.
21. PIZZINI. *Sulla diffusione del bacillo della tubercolosi.* Comunicazione del prof. FORLANINI al IV Congresso di medicina interna. Roma, 1891.
22. SPENGLER. *Zur Bronchialdrüsentuberculose der Kinder.* Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankheiten, XIII, 1893.

23. PEREZ. *Del modo di comportarsi del sistema ganglionare linfatico rispetto ai microrganismi.* Annali di Igiene sperimentale. Vol. VII, 1897.

24. STERN. *Ueber traumatische Entstehung innerer Krankheiten.* Virchow's Archiv, Bd. 162.

25. MANFREDI e FRISCO. *I gangli linfatici nella difesa dell'organismo contro la tubercolosi.* Atti della R. Accademia di Scienze mediche di Palermo, 1902; Il Policlinico, Sez. Chir., 1902.

26. MANFREDI e VIOLA. *Influenza dei gangli linfatici nella produzione dell'immunità verso le malattie infettive.* Annali di Igiene Sperimentale. Vol. III, 1898, p. 456.

27. BIZZOZERO. *Batteri nei follicoli linfatici dell'intestino.* Archivio per le scienze mediche. IX, 4.

28. SIMONCINI. *Contributo allo studio della reazione delle glandole linfatiche nelle infezioni acute e croniche.* Annali di Igiene Sperimentale. Vol. XIII, 1903, p. 184.

29. RIBBERT. *Ueber das Vorkommen von Spaltpilzen in der normalen Darmwand des Kaninchens.* Deutsche medizin. Wochenschr., 1885, H. 13.

30. KÄLBLE. *Untersuchungen ueber den Keimgehalt normaler Bronchiallymphdrüsen.* Muenchn. med. Wochenschr., Mai 1899. Bd. 19.

31. MIRTO *Sull'esito di inoculazioni batteriche in vagina a mucosa intatta.* Annali di Igiene Sperimentale, 1902.

32. CARRIÈRE et VAUVERTS. *Etudes sur les lésions produites par la ligature expérimentale des vaisseaux de la rate.* Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol., 1899 Vol. IX.

33. SCHNITZLER. *Beitrag zur Kenntniss der latenten Mikroorganismen.* Archiv f. Klin. Chirurgie, Bd. 59, 1899, S. 866.

34. PUSATERI. *Sui rapporti fra le infezioni criptogenetiche di differente natura e il microbismo latente nei gangli linfatici.* Annali di Igiene sperim. Volume X, 1900, p. 389.

35. FORD. *On the bacteriology of normal organs.* Journal of hyg. Vol. I, 1901, p. 277.

36. QUENSEL. *Untersuchungen ueber das Vorkommen von Bacterien in den Lungen und Bronchiallymphdrüsen gesunder Thiere.* Zeitschr. f. Hygiene, XL, 1902.

37. ROGOZINSKI. *Ueber die Phisiol. Resorption von Bakterien aus dem Darm.* Anzeiger d. Wissensch. in Krakau, 1902, H 2.

38. WRZOSEK. *Experimentelle Beitraege zur Lehre vom latenten Mikrobismus.* Virchow's Archiv CLXXVIII, 1904.

39. HARBITZ. *Untersuchungen ueber die Haeufigkeit, Localisation und Ausbreitungswege der Tuberkulose.* Kristiania, 1905.

40. BARTEL. *Zur Frage der Latenz der Tuberkulose.* Wiener klinische Wochenschrift, H. 10, 1905, S. 241.

41. SCHWARZ. Zeitschrift fuer Heilk., 1905, S. 7.

42. FURST. *Die intestinale Tuberkuloseinfektion mit besonderer Beruecksichtigung des Kindesalters.* Stuttgart, 1905. Wiener klin. Wochenschr., 1907, S. 81.

43. SOPRANA. *Ueber im Koerper latente Bacterien und die Moeglichkeit ihrer Verbreitung im Organismus.* Central. fuer Bacter. Bd., 41, 1906.

44. CALMETTE et GUERIN. *Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire et mécanisme de l'infection tuberculeuse.* Annales de l'Institut Pasteur, 1906, p. 609.

45. SELTER. *Bakterien im gesunden Koerpergewebe und deren Eintrittspforten.* Zeitschr. f. Hyg., Bd. LIV, 1906.

46. HESS *Ueber Blutbefunde bei Lymphdruesenerkrankungen.* Wiener klin. Wochenschr., 1907, H. 44.

47. RABINOWITSCH. Berliner klin. Wochenschrift, 1907, H. 2.

48. BOERI. *Fisiopatologia della circolazione linfatica e sanguigna dal punto di vista della difesa contro le infezioni e le intossicazioni.* Riforma Medica, 1906, IV, 36, p. 981.

49. CALMETTE et GUERIN. *Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire et mécanisme de l'infection tuberculeuse.* Annales de l Institut Pasteur, 1906, p. 353.

50. NOETZEL. *Ueber die Bakterienresorption auf dem Lymph und Blutwege und ueber die Bedeutung der Lymphdrüsen für dieselbe.* Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 41, S. 740.

51. BRAUM. *Untersuchungen ueber den Bau der Synoviatmembranen und Gelenkknorpel, sowie ueber die Resorption fluessiger und fester Körper aus den Gelenkhoehlen.* Deutsche Zeitschr, f. Chir., 1894, Bd. 39.

52. JAFFE. *Ueber die Veraenderungen der Sinovialmembrane bei Beruehrung mit Blut.* Archiv f. klin. Chir., 1897, Bd. 54,

53. FINDEL. Zeitschrift f. Hygiene und Inf., Bd. 37, H. I.

54. UFFENHEIMER. *Experimentelle Studien ueber die Durchgaengigkeit des Lymphdarmkanales neugeborener Thiere für Bakterien und gemeine Eiweisstoffe.* München und Berlin, 1906, Verlag v. R. Oldenburg

55. ARLOING. *Sull'immunità naturale.* Archiv. de médic. expér. et d'anatomie pathologique, 1890.

56. PHISALIX. *Nouvelles recherches sur la maladie charbonneuse.* Archives de Méd. expér. et d'anatomie pathol., T. XIII, p. 159.

57. ROSA. *Effetti delle iniezioni endovenose nei conigli di masse caseose sterilizzate.* Il Policlinico, anno IV, n. 15, p. 368.

58. PEREZ. *I gangli linfatici nelle infezioni.* Annali di Igiene sperim., 1898, Vol VIII.

59. BESANÇON et LABBÉ. *Étude sur le mode de réaction et la rôle de ganglions lymphatiques dans les infections expérimentales.* Archives de Méd. expér. et d'anatomie patholog. Ire Série, T. X., 1898, p. 318.

60. MANFREDI. *Sull'importanza del sistema ganglionare linfatico nella dottrina moderna dell'infezione e dell'immunità.* Giorn. Intern. di Scienze Med., anno XX, 1898, p. 913.

61. EVOLI. *Influenza dei gangli linfatici nella immunità e sieroterapia.* Giornale Intern. di Scienze Med., anno XXVI, 1904, p. 721.

62. BARTEL. *Die Bedeutung der Lymphdrüsen als Schutzorgangegen die Tuberkuloseinfektion.* Wiener klin. Wochenschrift, 1905, H. 41, S. 1049.

63. LABBÉ. *Le rôle protecteur des ganglions lymphatiques.* La Presse Médicale, 1906, n. 97, pag. 786.

64. CALMETTE et GUERIN. *Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire et mécanisme de l'infection tuberculeuse.* Annales de l'Institut Pasteur, 1906, p. 609, 3a mem.

65. BARTEL. *Der normale und abnormale Bau des lymphatischen Systems und seine Beziehungen zur Tuberkulose.* Wiener klin. Wochenschrift, 1907, H. 38, S. 1143.

66. ROMME. *Les ganglions lymphatiques costituent-ils un moyen de défense de l'organisme?* La Presse Méd., 1906, n. 87, p. 696.

67. HIYMAUS, RIEDEL, KRISCH vedi MANFREDI e FRISCO, l. c.

68. FRANCESCHINI. *I gangli linfatici nella difesa dell'organismo dall'infezione sifilitica.* Supplemento al Policlinico, 1899, V. 5, n. 51.

69. HAAN citato da MANFREDI e FRISCO, l. c.

70. DE AMICIS *Sul preteso potere difensivo fagocitico dei gangli linfatici contro il virus sifilitico e valore semiologico che spetta alle diverse adenopatie nella sifilide.* Giorn. Intern. di Scienze Med., Napoli, 1900.

71. DE BONO e FRISCO. *Sul comportamento dell'occhio nelle infezioni sperimentali.* Bollettino della Società Siciliana di Igiene di Palermo, 1900.

72. NEISSER citato da WRZOSEK, l. c.

73. PAGANO. *Il comportamento della linfa di fronte ai batteri patogeni.* La Riforma Medica, 1894, vol. 8, p. 686.

74. LÖWIT. *Ueber die Beziehungen der Leukocyten zur baktericiden Wirkung und zur Alcalnenreaktion des Blutes und der Lymphe.* Ziegler's Beiträge, 1897, Bd. XXII.

75. MELTNER und NORRIS. *The bactericidal action of lymphe taken from the thoracic duct of the dog.* The Journal of experimental Med., 1897, vol. II.

76. ASCHER und BARBERA. *Untersuchungen über die Eigenschaften und die Entstehungen der Lymphe.* Zeitschr. f. Biol., Bd. XXXVI, S. 154.

77. PAGANO. *Il potere antitossico della linfa e del sangue negli animali immunizzati attivamente e passivamente contro la difterite.* Settimana medica dello Sperimentale. Anno 41, 1897, n. 51, p. 605.

78. HANKIN. *A bakteria-killing globulin.* Proc. Roy, Soc. London, XLVIII, p.93-101.

79. BARTEL und NEUMANN. *Experimentaluntersuchungen über den Einfluss von organischen Substanzen auf dem Gang der Tuberkuloseinfektion beim Meerschweinchen.* Wiener klin. Wochenschrift, 1907, H. 43, 44, S. 1321-1365.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C (48)

L. Pozzi, resp.

Anno XVIII Roma, ottobre 1911 Vol. XVIII-C. (fasc. 10)

IL POLICLINICO

SEZIONE CHIRURGICA

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA

DIRETTO DAL

Prof. FRANCESCO DURANTE

Direttore del Regio Istituto Chirurgico di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica chirurgica della R. Università di Napoli
diretto dal Prof. Antonino D'Antona

Contributo all'etiologia del flemmone ligneo del collo

pel dott. FRANCESCO PICCININNI.

Il flemmone ligneo per lungo tempo è stato confuso con le comuni infiammazioni subacute e croniche a tipo flemmonoso.

In questi ultimi anni, dopo che il Reclus per il primo diligentemente si occupò di questa affezione, studiandone e descrivendone quattro casi, l'argomento è stato oggetto di numerose osservazioni e studi, tendenti da un lato a confermare l'entità morbosa dal punto di vista clinico, dall'altro a stabilirne l'etiologia.

Dal punto di vista clinico anzitutto si è assodato che detta affezione, pur avendo come sede di predilezione la regione del collo, può tuttavia colpire qualsiasi parte del corpo, l'addome, gli arti, la loggia vescicale. Inoltre si è visto come fra le cause predisponenti allo sviluppo di detta affezione sono i traumi di natura chirurgica e numerosi casi sono stati citati in proposito.

Ma se l'entità morbosa è stata nettamente individualizzata, la etiologia, al contrario, resta sempre incerta.

Numerosi sono stati i reperti batteriologici, parecchie le opinioni, ma niente di assoluto si è potuto stabilire.

Si sono trovati stafilococchi, streptococchi, bacilli di Löffler, pseudo-difterici, proteobacilli, e, infine, actinomiceti: anzi l'etiologia da actinomiceti parve trovare

dei fautori, sembrando vedere un'affinità fra i caratteri della actinomicosi, specie la durezza dei tessuti, e quelli del flemmone ligneo, nonchè per la localizzazione (generalmente il collo).

E così, non potendo stabilire un'etiologia specifica, si è finito per concludere l'infezione poter essere causata da germi di svariata natura, in istato di attenuazione, con reazione insufficiente dei tessuti.

Esaminando un gran numero di casi di infiammazioni dei tessuti acute e croniche non specifiche, ascessi, flemmoni, per delle ricerche che non ho ancora terminate e per cui eseguivo sempre il più scrupoloso esame batteriologico, mi sono imbattuto in due casi di flemmone ligneo entrambi del collo, clinicamente tipici, il cui reperto batteriologico, mi sembra possa contribuire allo studio della etiologia di questa affezione, onde ho creduto farne oggetto di questa breve pubblicazione.

***

Caso I. — C... C.... fu Lazzaro, da Arienzo (Caserta) di anni 45, carrettiere. Nessun dato gentilizio importante, esclusione assoluta di infezione sifilitica, sana e robusta costituzione.

Circa due mesi sono cominciò a svilupparsi una tumefazione nella regione laterale del collo, che andò man mano aumentando senza causare grandi disturbi meno qualche puntura di tanto in tanto, in seguito la tumefazione pel suo volume cominciò ad esercitare compressione sulla laringe e sull'esofago, ed ostacolo all'articolazione temporo-mascellare.

Mai febbre ed altri fenomeni generali importanti, tanto che l'infermo non abbandonò mai completamente le sue abituali occupazioni. Chiede i soccorsi dell'arte specialmente per i fenomeni di compressione e perchè impressionato dall'enorme volume.

La tumefazione occupa la regione laterale destra del collo, e si estende senza limiti netti, in alto oltre il bordo del mascellare inferiore invadendo le regioni parotidea e massaterina, in basso oltrepassa di un dito trasverso il bordo della clavicola, in dietro raggiunge il margine esterno del cucullare, in avanti oltrepassa di poco il margine anteriore dello sternocleido.

La pelle che la ricopre è distesa, leggermente cianotica, spostabile.

La tumefazione alla palpazione si presenta con superficie irregolare, di durezza lignea, senza alcun punto molle o fluttuante.

È pochissimo spostabile sui tessuti vicini, mentre con i movimenti di deglutizione, che sono difficoltati, subisce spostamenti laterali.

Con la palpazione si provoca dolore.

Nessuna alterazione attuale o pregressa alle cavità nasali, bocca e retrofaringea. Nessun risentimento glandolare.

Si esegue un primo intervento il 17 giugno, con un'incisione nel punto più declivo e sporgente, interessante lo strato muscolare.

I tessuti si trovano di colorito lardaceo, infiltrati, quasi sclerotici. Non si rinviene nessun punto di fusione purulenta e coll'incisione si ottengono solo poche gocce di essudato grigiastro che si sottopone ad esame batteriologico.

L'infermo viene curato con medicatura quotidiana, con abbondanti lavaggi di acqua ossigenata, e contemporaneamente gli si fanno iniezioni iodo-iodurate. La tumefazione va diminuendo lentamente.

Si pratica un secondo intervento il 13 luglio allo scopo di sbrigliare i tessuti ed esercitare una maggiore antisepsi. Così la tumefazione, già abbastanza ridotta, va rapidamente diminuendo e il 26 luglio l'ammalato può essere licenziato dall'ambulatorio.

Anche il prodotto ricavato col secondo intervento vien sottoposto all'esame batteriologico.

Caso II. — P... L... fu Giuseppe da Reggio Calabria, di anni 57, possidente. Nessun dato gentilizio importante, sana e robusta costituzione; pare si possa escludere l'esistenza di pregressa infezione sifilitica.

Due mesi e mezzo sono fu attaccata da una faringite con tonsillite, di cui guarì, in una quindicina di giorni, con adatta cura, dopo suppurazione delle tonsille.

In seguito cominciò a svilupparsi una tumefazione alla regione anteriore del collo, quasi indolente, senza fenomeni generali, che andò aumentando di volume, esercitando compressione sulla deglutizione e respirazione.

L'inferma esperimentò inutili rimedi topici, indi il medico curante tentò un timido sbrigliamento con due piccole incisioni, e poichè la tumefazione non accennava a scomparire, la consiglio a chiedere i soccorsi dell'arte in ospedale.

La tumefazione occupa la regione anteriore del collo, a guisa di corazza, estendendosi posteriormente senza limiti netti sino ai margini esterni del cucullare, in basso ed in alto raggiunge rispettivamente il bordo del mascellare e la clavicola.

La pelle che la ricopre è distesa, lucente, cianotica, spostabile; vi sono due incisioni lunghe tre centimetri, una a livello dello sternocleido di sinistra, l'altra nella fossa sopraclavicolare destra, interessanti i tessuti profondi, da cui geme uno scarso essudato puriforme. La circonferenza del collo è aumentata un terzo del normale.

La tumefazione alla palpazione di presenta con superficie irregolare, di durezza lignea con qualche punto un po' rammollito.

La tiroide, la glandola sottomascellare, le parotidi con difficoltà si possono limitare dai tessuti vicini, a causa dell'enorme infiltrazione dei tessuti stessi. La palpazione causa dolore.

Nessuna alterazione attuale delle cavità nasale, boccale, retrofaringea.

Fatta la diagnosi di flemmone ligneo del collo, eseguiamo un generoso sbrigliamento, allungando le incisioni preesistenti, e facendone due nuove.

Dai tessuti incisi geme uno scarso essudato grigiastro, che si sottopone ad esame batteriologico. S'intende che per l'esame bateriologico mi servo del prodotto ottenuto con le nuove incisioni.

L'inferma viene curata con medicatura quotidiana, antisettica a base di acqua ossigenata.

Con ciò la tumefazione va giornalmente diminuendo, cessano i fenomeni di compressione, tanto che per l'inferma dopo 15 giorni vuol lasciare l'ospedale, per continuare la cura a casa sua.

Reperto bateriologico.

Nell'essudato grigiastro ottenuto incidendo i tessuti dopo la più scrupolosa asepsi, colorato col bleu di metilene; si vedono, tanto nel primo che nel secondo caso, forme bacillari, allungate, fusiformi rispondendo ai caratteri morfologici del bacillo del Vincent (ved. fig. 1).

Culture. — Si istituiscono culture in brodo, gelatina agar semplice e glicerinata, siero-agar, culture anaerobiche in agar glucosato (metodo Pane) e in brodo-fegato.

Lo sviluppo del bacillo è lento, solo dopo 4 giorni appare lo sviluppo del germe nel brodo e nell'agar-siero (in quest'ultimo terreno solo nell'acqua di condensazione). Nelle culture anaerobiche in agar glucosato lo sviluppo è più rapido, cioè dopo 36, 48 ore con sviluppo di qualche bollicina di gas.

Nel brodo si ha lieve intorbidamento, indi dopo un paio di giorni il liquido culturale si rischiara per precipitazione di un deposito al fondo del tubo; le culture svolgono odore fetido, non producono indolo.

Il germe dimostra una debole vitalità; infatti i trapianti mi si mostrano positivi solo nei primi 20 giorni Essendo a preferenza anerobio lo sviluppo più ab-

bondante e più rapido si ottiene nell'agar glucosato, e nel siero agar a becco di fiauto specialmente nell'acqua di condensazione, mentre la superficie del terreno resta quasi sterile.

Sia col prodotto ottenuto nei diversi interventi, sia con le culture feci inoculazioni in conigli e cavie, sottocute e nel peritoneo.

Le inoculazioni sottocutanee produssero dei noduli grossi quanto una ciliegia che dopo pochi giorni si riassorbirono; le inoculazioni endoperitoneali non produssero nessun disturbo agli animali.



Fig. 1.



Fig. 2.

A



Fig. 3.

B

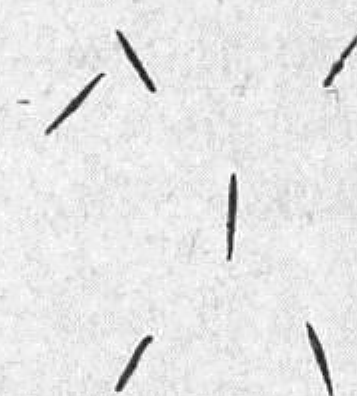


Fig. 4.

***

Niente ho da aggiungere a quanto è descritto dal Vincent e nei comuni trattati di batteriologia circa i caratteri morfologici e biologici del bacillo fusiforme.

Solo debbo far notare che non ho trovato gli spirilli, coi quali per lo più si accompagna il bacillo fusiforme. Nel prodotto ottenuto dal secondo intervento, nel primo caso, ottenni dei cocchi insieme al bacillo fusiforme, ma la presenza di essi è da attribuirsi ad infezione mista secondaria. Infatti nel primo intervento, come ho già detto, trovai il bacillo fusiforme puro.

Il germe dopo pochi giorni comincia a presentare caratteri degenerativi, cioè acquista forma allungata, con vacuoli, che gli dànno un aspetto punteggiato (vedi fig. 2), ed esaminando le culture vecchie dopo un mese, esso si trova completamente degenerato in granuli.

***

Non tenendo conto dei cocchi trovati dopo il secondo intervento nel primo caso del C..., la presenza dei quali, come ho detto è da attribuirsi ad un'infezione mista secondaria, posso dire di avere avuto, nei due casi di flemmone ligneo descritti, un reperto puro di bacillo fusiforme del Vincent.

Ora detto germe è stato trovato oltre che dal Vincent in angine e stomatiti ulcero-membranose, in molte altre affezioni. Così dal Silberschmidt nel pus di ascesso della coscia, associato con spirilli e insieme a microbi piogeni; il Queyrat potette riprodurre con detto germe una balanopostite; dal Veszpremi fu trovato all'autopsia di un uomo con ascesso della bocca; da Weaver e Tunnicliff in 3 casi di stamatite, 5 di angina, 2 di angina e stomatite ulceromembranosa, 1 di noma, 1 di difterite, e in 18 campioni di tartaro e saliva estratto dalla bocca sana; S. Costa trovò il bacillo del Vincent, associato con spirilli e cocchi, nel pus ricavato dall'autopsia di un uomo morto in una ventina di giorni con un'affezione febbrile con diarrea fetida e stato tifoso, con ulcerazioni del digiuno e ascessi multipli degli organi interni, attribuendo il Costa dette alterazioni principalmente al bacillo fusiforme, per il suo potere necrogeno ed emorragiparo.

Ma, pur essendosi rinvenuto detto germe in tante svariate affezioni, nessuno cita, per quanto io sappia, un tale reperto in casi di flemmone ligneo, per la cui etiologia, tuttavia, come ho già detto, tanti diversi germi si sono invocati, dallo stafilococco all'actinomicete. Ciò mi ha spinto a pubblicare il reperto batteriologico dei due casi descritti, che potranno giovare a richiamare l'attenzione degli studiosi su questa possibile causa patogenetica del flemmone ligneo.

Questa affezione assume caratteri clinici così tipici, che la nostra mente non facilmente si presta a credere che l'etiologia sia dovuta a germi di diversa natura in istato di attenuazione, come comunemente si dice.

Con ciò non intendo affatto dire che il flemmone ligneo riconosca come causa la infezione da bacillo fusiforme del Vincent; ma poichè non trovo nella letteratura altri casi con questo reperto, penso che ciò possa attribuirsi alla difficoltà di coltivazione di questo germe, per il quale bisogna specialmente ricordare che i terreni nutritivi più adatti sono quelli addizionati con liquidi organici.

***

Dal punto di vista terapeutico ho potuto vedere come fra i chirurgi da alcuni si propende per l'intervento, nel flemmone ligneo. da altri si consiglia la cura palliativa a base di impacch e cataplasmi, aspettando la risoluzione spontanea della infiammazione.

Parmi non possa discutersi l'intervento sollecito e generoso nei casi di flemmone ligneo molto esteso, come nei due casi citati, in cui specialmente si impongono i fenomeni meccanici di compressione, ma anche senza giungere a questi estremi io credo l'intervento sia sempre opportuno. Con esso non solo liberiamo i tessuti dall'enorme compressione, tanto nociva alla vita delle cellule, ma possiamo esercitare

una benefica azione antisettica sui focolai stessi dell'infezione. E come antisettico credo debba darsi speciale preferenza all'acqua ossigenata, che agisce ottimamente in casi d'infezione da batteri anaerobi, come nei due casi da me citati.

Napoli, aprile 1911.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

Le figure, che nella riproduzione vennero alquanto ingrandite, furono riprodotte da preparati osservati con microscopio Koristka, obb. $^{1}/_{15}$ imm. semiap., oc. IV, Huyghens compens.

Fig. 1. — Preparato dell'essudato ottenuto con l'incisione dei tessuti, colorato con bleu di metilene. Si vedono i bacilli fusiformi, in alcuni dei quali già comincia la degenerazione granulare; e molti corpuscoli bianchi alterati, con nuclei spezzettati.

Fig. 2. — Cultura in brodo, dopo 4 giorni, con degenerazione granulare avanzata.

Fig. 3. — Cultura in brodo, dopo 20 giorni; i germi sono completamente degenerati.

Fig. 4. — Cultura in brodo, dopo 4 giorni, colorata con soluzione di Ziehl.

LETTERATURA.

RECLUS. *Phlegmon ligneux du cou.* Gazz. des Hôp., 1883.
ID. Société de Chirurgie, 1896.
SAUSSIÉ. Thèse de Paris, 1903.
CAPASSO. *Il flemmone ligneo.* La Riforma Medica, 1909.
D. VESZPREMI. *Assaggio di culture e inoculazione ad animali di bacillo fusiforme e di spirilli.*
QUEYRAT. Bullet. Soc. méd. Hôpit. de Paris, febbr. 1905.
WEAVER und TUNNICLIFF. *The occurrence of fusiform bacilli, and spirilli in connection with morbid processes.* Journ. of inf. dis., 1905.
SILBERSCHMIDT. Centralbl. f. Bakter., XXX, 1901.
REMEDI. *Contributo alle lesioni prodotte da fungo raggiato.* Sperimentale, 1903.
S. COSTA. *Le bacille fusiforme et le spirille de Vincent en association avec d'autres germes, dans un cas de nécropiohémie.* Réunion biolog. Marseille in C.-R. Soc. biolog., t. 67, 1909.
A. DUSE. *Contributo allo studio del flemmone ligneo di Reclus.* Gazzetta delle Cliniche ed Ospedali, 1910.
FERRANTI S. *Flemmone fibrinoso di Stromejer o flemmone ligneo di Reclus.* Gazzetta internazionale di Medicina, 1909.
COMMANDON J. Arch. de Parasitologie, tomo XIII, 1909, n. 3.

II.

CLINICA CHIRURGICA DI BOLOGNA
diretta dal Prof. RUGGI GIUSEPPE

Sulla diagnosi dei tumori maligni - Deviazione del complemento - Oftalmoreazione - Cutireazione

Ricerche sperimentali per il dott. CARLO SANTINI, assistente.

Il metodo diagnostico denominato deviazione del complemento e che si fonda sul principio oramai ben noto dell'assorbimento in condizioni determinate della alessina dal primo gruppo antigene-ambocettore, con cui essa si trova a contatto, venne per la prima volta messo in luce dalle ricerche di Bordet e Gengou, i quali esperimentarono sul bacillo pestoso. Ma fu solo quando Wassermann, applicando il metodo alla sierodiagnosi della sifilide, dette un indirizzo pratico alle ricerche sperimentali, che tale reazione cominciò ad assumere un particolare valore, e una grande quantità di studiosi si accinse con amore all'applicazione del metodo per

la diagnosi sia della sifilide, sia di altre malattie infettive. Non è mia intenzione fare qui una descrizione dettagliata e completa di tutte le ricerche che sono state fatte a questo proposito, non essendo tale lo scopo del mio lavoro, e mi limiterò quindi ad alcuni dati.

Le ricerche fatte nella sifilide secondaria florida, secondo alcuni dati statistici riportati in un recente pregevole lavoro di Micheli e Borelli, dànno una percentuale di reazioni positive che oscilla dal 100 % secondo Lederman, al 79.1 % secondo Bruck e Stern, discendendo nelle forme latenti dal 75.6 %, secondo il primo autore, a 17.1 % secondo Gross e Volk. Risultati, come si vede, che pure non dando alla reazione un valore assoluto, ne dimostrano la notevole importanza. E tale proprietà appare comune a tutti gli umori del sifilitico, inquantochè Levaditi e Yamanouchi trovarono positiva la reazione data dal liquido cerebro-spinale dei paralitici, e numerose reazioni positive ebbero Blumenthal e Wile colle orine dei soggetti sifilitici. Ma le ricerche eseguite da Porges e Mejer, da Fleishmann, da Landsteiner, Miller, Potzl, ecc., misero in luce un fatto importantissimo, che la deviazione del complemento poteva essere ottenuta non solo con l'estratto acquoso o alcoolico di fegato di feto sifilitico, che per il suo contenuto di spirocheti, rappresentava il vero antigeno, ma con l'estratto acquoso o alcoolico di altri organi da individui non sifilitici, o anche di animali, ad esempio, il cuore di cavia. Non solo, ma si è veduto che alcune sostanze organiche come, ad esempio, la lecitina, potevano dare egualmente la deviazione del complemento. Fleischmann che ha fatto delle ricerche in proposito, ha trovato che anche la colesterina e la vasellina dànno deviazione migliore della lecitina, mentre questa manca se si adopera del glicogene, della caolina o del mastice. Tali sostanze, capaci di dare la deviazione del complemento in presenza di siero sifilitico, sono solubili in alcool e vengono raggruppate sotto il nome generale di lipoidi. Una tale scoperta ha fatto necessariamente dimettere l'idea che si trattasse nella reazione di Wassermann di una reazione specifica come nella primitiva di Bordet e Gengou, in quanto che l'antigene non era il vero rappresentato dallo spirochete, ma da un lipoide qualsiasi con cui gli ambocettori sifilitici hanno tendenza ad aggrupparsi. D'altra parte sembrava che la reazione di tali lipoidi fosse solo specifica per i sieri luetici; ma si è veduto da alcuni fra i quali primi Much ed Eiselberg, che la reazione di Wassermann si ha anche negli scarlattinosi, con una proporzione maggiore o minore, ma certo abbastanza notevole. Altri, come Boas e Hauge, Schleissner, ecc., negano che una tale eventualità si verifichi e attribuiscono il fatto a particolari condizioni di esperienza. Venne pure trovata positiva la reazione in alcuni casi di gravi malattie esaurienti, come la tubercolosi, il cancro, nonchè in malattie infettive, come la polmonite, il tifo, ecc. Altri lo negano, così il Micheli e il Borelli già citati, riportano una statistica di 180 casi di controllo con tre soli positivi, uno dei quali convalescente di scarlattina, sulla quale gli autori si riservano il giudizio, avendo potuto esaminare solo pochi casi. Halberstädter, Müller e Reiche pur dichiarando che, la reazione di Wassermann si ha anche negli scarlattinosi, avendola essi ottenuta in cinque casi su dieci, affermano che un tale fatto non infirma il valore della sierodiagnosi sifilitica, in quanto che è circoscritto ad un dato periodo della malattia e poi scompare. In vari casi

di varicella, morbillo, pertosse, ebbero sempre reazione negativa, mentre ottennero nella sifilide ereditaria manifesta il 92 % di risultati positivi. Zeissler che ha esaminato 42 scarlattinosi con tre risultati positivi, dice che devono attribuirsi alla differenza del genio epidemico.

In ogni modo, come abbiamo già detto, le ricerche più recenti di autori di non dubbia fama, tendono a provare la grande importanza del metodo. Bering ha esaminato 896 casi avendo una assai alta percentuale di risultati positivi (due casi negativi su 113 di sifilide secondaria) e negativi tutti i controlli. Così Beckers, Thomsen e Boas che studiarono la sifilide congenita, Baetzer che ha esaminato 130 casi di sifilide chirurgica, Eichelberg che ha esaminato 1500 casi, considerando specialmente le affezioni parasifilitiche, quantunque quest'ultimo l'abbia trovata anche nella scarlattina, epilessia, polmonite, diabete e tumori.

Oltre che alla diagnosi della sifilide, il metodo è stato applicato alle più svariate affezioni; così Leuchs e Schöne l'hanno applicata alla sierodiagnosi del tifo, riconoscendo però la superiorità del metodo di Vidal; Posner pure è della stessa opinione sia per la minuzia dell'esperienza, sia perchè manca in alcuni casi sicuri, sia perchè è meno sensibile dell'agglutinazione, Mejer l'ha applicata alla diagnosi degli essudati tubercolari, ricercando in essudati dei cadaveri, ma non trovando in nessuno una sicura azione inibitoria. Pulvirenti l'ha applicata alla febbre di Malta, servendosi come antigene di una emulsione in acqua fisiologica di *bacillus melitensis* e avendo risultati positivi. Eitner, Wechselmann e Mejer hanno applicato la reazione di Wassermann nella lepra, ottenendo risultati positivi, i primi però adoprando come antigene, non solo l'estratto acquoso di tessuto leproso, ma anche l'estratto alcoolico di cuore di cavia. Recentemente Lejars e Paron hanno esperimentato nelle cisti idatidee del fegato, usando come antigene il liquido delle cisti; hanno avuto buoni risultati, anche sostituendo all'antigene umano quello dato dalle cisti di montone.

Ma non voglio dilungarmi più oltre, bastandomi di avere accennato alle varie applicazioni del metodo e ai relativi risultati.

Era naturale che di fronte all'estendersi della reazione di Bordet e Gengou a così svariate affezioni, sorgesse anche l'idea di applicarla alla diagnosi dei tumori maligni. Debbo però subito dire che mentre la letteratura odierna è ricchissima di ricerche in riguardo alla sifilide, di un tale argomento solo pochi autori, per quanto mi consta, si sono occupati.

Non sfugge certo ad alcuno la grande importanza che potrebbe avere un tale metodo se potesse dare risultati sicuri per la diagnosi del cancro; infatti, pure escludendo le forme di tumori eterologhi situati nelle parti esterne del corpo, che quindi sono facilmente aggredibili e riconoscibili dall'occhio e dalla mano esperta del chirurgo (quantunque anche qui vi siano dei casi in cui una diagnosi sicura negativa potrebbe risparmiare un'operazione gravemente demolitrice, ad esempio, tumori iniziali della mammella, della lingua) rimangono tutte le forme di tumori che colpiscono gli organi interni e son talora così difficilmente riconoscibili, mettendo nell'imbarazzo il chirurgo più esperimentato. Mi basta solamente accennare alla grandissima importanza, anche prognostica, che potrebbe avere la precoce

diagnosi di un tumore iniziale dello stomaco e del fegato quando è ancora circoscritto e il coltello dell'operatore può ancora giungere ad asportarlo con grandi probabilità di buon successo.

Il metodo avrebbe quindi una grandissima importanza, ma come applicarlo? E anzitutto esistono nel siero dei cancerosi degli anticorpi? E quale è l'antigene che di tali anticorpi stimola la formazione?

Se noi pensiamo alla notevole potenza del virus cancerigno, il quale è capace di logorare e distruggere in un tempo relativamente breve un organismo anche dei più robusti, non vi è alcun dubbio che, per lo meno finchè tale organismo è in condizioni di reagire, non si difenda contro le tossine cancerigne con la produzione di anticorpi.

E tale concetto, del resto già assiomatico in biologia, acquista maggior valore dall'ipotesi oggigiorno accennata di un'origine parassitaria dei tumori maligni. E le ultime ricerche del Sanfelice sembrano avvalorare in modo notevole tale ipotesi, riconoscendo certe forme speciali di blastomiceti quali agenti patogeni del cancro.

A tale proposito debbo dire incidentalmente, che ebbi occasione io pure nelle mie esperienze di osservare in un estratto acquoso ottenuto con tutte le cautele asettiche da un carcinoma della mammella non ulcerato delle tipiche forme blastomicetiche; disgraziatamente tale coltura, che per me sarebbe stata preziosa, andò per inavvertenza distrutta.

Ma ritornando al nostro argomento, dirò che una delle difficoltà che si presentano per eseguire la reazione di Bordet nel cancro è la difficoltà d'avere l'antigene. Non si hanno infatti, almeno fino al momento attuale, mezzi d'isolare sicuramente i germi patogeni, d'altra parte ancora non sicuramente riconoscibili, e quindi ci si deve accontentare di fare degli estratti dei tumori stessi, i quali è presumibile contengono i germi o almeno le tossine cancerigne. È questo del resto il metodo seguìto dagli autori e che io pure ho usato; su alcune mie modificazioni e sul concetto dell'antigene cancerigno mi riserbo di ritornare in seguito.

Ho già detto che pochi sono i lavori della letteratura intorno all'argomento.

Ricorderò che Weil e Braun ricercarono, servendosi della tecnica di Porges, per la sierodiagnosi della sifilide col mezzo della precipitazione, se nel siero dei cancerosi esistono degli anticorpi. Essi hanno ottenuto in 17 casi 9 positivi fra cui 2 sarcomi non ulcerati, mentre è mancata la reazione in altri cancri ulcerati, il che farebbe escludere il gioco dei microbi nella reazione suddetta. Debbo dire a tale proposito che avendo esperimentato, prima di conoscere tale lavoro, questo metodo in alcuni casi, l'ho dopo poche prove abbandonato per la non specificità e la grande incertezza della reazione.

Doyen ha esperimentato il metodo della deviazione del complemento su 42 casi usando come antigene estratto di polveri di tumori, estratto di polvere di *micrococcus neoformans* e colture giovani di questo microbo. Di questi 42 casi, 39 dettero reazione positiva; 3 soli casi la dettero dubbia (malati indeboliti, cancro del laringe in sifilitico); 10 neoplasie benigne dettero reazione dubbia o negativa; 28 sieri di affezioni non neoplastiche dettero reazione positiva solo in 3 casi di alcoolismo cronico. Egli ha fatto molte esperienze di controllo usando estratto di

polvere di stafilococco, sarcina e vibrione colerico, con risultato negativo, concludendo non solo sulla specificità della reazione, ma anche sulla specificità del suo *micrococcus neoformans.*

Ranzi ha fatto delle ricerche su individui sani, su malati di tumori e su cadaveri. Ha veduto che una serie di sieri normali e malati di tumori mostrano anche alla dose di 0.05 deviazione del complemento; così pure estratti di organi di tumori, i quali mostrano tale loro azione anche nel filtrato. La sostanza deviante sarebbe contenuta nella globulina e anche nell'albumina del siero, sostanza che non viene alterata nel riscaldamento del siero a 60° per 30 minuti.

Ravenna, in un pregevole lavoro, ricercando la deviazione del complemento in numerosi casi di tumori maligni, servendosi come antigene di estratti acquosi di tumori e altri tessuti, conclude nel dire che tale reazione, pure apparendo in alcuni casi, non è costante, e non si può attribuire ad essa valore di specificità; e le sostanze attive che fissano il complemento o di per sè o in unione ai vari antigeni, sono probabilmente anticorpi verso albuminoidi più o meno modificati che, messi in libertà per effetto della malattia, funzionano da antigene.

Tedeschi ha esperimentato su alcuni casi di carcinoma dividendoli in due serie: ulcerati e non ulcerati; si è servito come antigene di estratti acquosi del tumore stesso portato dal malato, di estratti di altri tumori ulcerati o no, come pure di globuli del malato e in malattie sanguigne: anemia, leucemia, ecc.

Un secondo gruppo di ricerche ha avuto per iscopo di saggiare i sieri di leucemici e anemici adoperando come antigene egualmente estratti di tumori e globuli sanguigni. Egli ha riscontrato sensibilizzatrici per gli estratti del rispettivo carcinoma e spesso per i propri globuli; talora ne esistono anche per estratti di altri tumori e globuli di questi, purchè non siano ulcerati. Tali sieri invece non hanno mai avuto sensibilizzatrici per estratti o globuli di cancri ulcerati. Non esclude però in modo assoluto che tali sensibilizzatrici non ci si possano trovare. E talora ambocettori trovansi anche nei sieri di leucemici e anemici.

Ultimamente Sanpietro e Tesa hanno esperimentato la deviazione del complemento su 19 sieri di malati con tumori maligni. Si sono serviti come antigene di estratti acquosi e alcoolici di tumori, e di sospensioni di lecitina, colesterina, ecc. Dicono che nella maggior parte dei casi ebbero reazione positiva. I sieri normali o di altri malati non hanno anticorpi per tali antigeni; gli estratti alcoolici di cancro possono funzionare da antigeni per sieri sifilitici; l'antigene sifilitico invece non fissa il complemento con sieri di carcinomatosi. Affermano che le sostanze contenute nei sieri sifilitici di natura lipofila possono però trovarsi talora nei cancri ulcerati.

*
* *

Attirato dall'importanza dell'argomento, io, sino dall'autunno del decorso anno 1908, ho cominciato ad eseguire delle ricerche nei malati degenti in Clinica, a ciò consigliato e confortato dal mio illustre maestro prof. Giuseppe Ruggi, direttore della Clinica medesima.

Le mie prime ricerche, a vero dire, furono rivolte allo studio di sostanze precipitanti derivate dalla riunione dell'antigene e del siero in esame. L'antigene era formato, sia da estratto di tumore, sia anche secondo il metodo di Porges applicato da Weil e da Braun, di emulsione di lecitina in acqua isotonica all'1 %, con aggiunta di 0.5 di acido fenico, sia anche secondo il metodo proposto da Klausner per la diagnosi della sifilide, da acqua distillata mescolata nella proporzione di 0.6 a 0.2 al siero in esame.

Ma, come io ho già detto, tali ricerche sembrandomi dare dei risultati per nulla soddisfacenti, sia perchè la precipitazione non avveniva che di rado e talora si aveva anche con sieri normali, sia perchè anche quando era positiva non si potevano escludere nella produzione del fenomeno altri fattori, io le tralasciai dopo breve tempo, dedicandomi esclusivamente alla deviazione del complemento. Del resto, le esperienze di controllo dello stesso Klausner, Fritz e Kren, di Elias, Salmon, Neubauer, provano che pur nella diagnosi della sifilide tale metodo non ha valore pratico.

Dirò ora della tecnica da me seguìta.

Il tumore, prelevato in modo sterile dal coltello del chirurgo, veniva sempre asetticamente tagliato in piccoli pezzi, escludendo per quanto era possibile il grasso e il connettivo. Veniva quindi pesato, poi messo in un mortaio, preventivamente sterilizzato, contenente della polvere di vetro, e quivi pazientemente triturato fino ad ottenere una specie di pasta il più possibilmente omogenea. Veniva quindi aggiunta una quantità determinata di soluzione fisiologica sterile, e precisamente il doppio del peso del tumore in esame.

Debbo dire a questo proposito che mi ha arrecato una certa meraviglia vedere come gli autori sopracitati non facciano parola di questa titolazione, se può così chiamarsi, dell'antigene, mentre questa, a mio avviso, ha una notevole importanza, anzitutto, per avere un criterio il più possibilmente esatto delle dosi da proporzionarsi, e poi perchè è noto che gli estratti organici, e specialmente quelli dei tumori maligni, posseggono sovente proprietà emolitiche, come il Panzacchi in un pregevole lavoro ha dimostrato, e come io stesso ho potuto constatare nel corso delle mie ricerche, se la concentrazione dell'antigene era troppo elevata. Mescolata dunque in tale proporzione la soluzione fisiologica, io aggiungevo 0.5 % di timolo, versavo tutto in un matraccio sterile e lasciavo in contatto per 12 ore, agitando sovente il contenuto. Filtravo poi attraverso carbone animale, previamente sterilizzato, in modo da ottenere un bel liquido limpidissimo, incolore o leggermente paglierino. Il filtrato veniva da me immediatamente raccolto con pipette di Pasteur fatte *sur le champ*, e tali pipette, chiuse alla lampada con esclusione d'aria, erano conservate in luogo fresco e scuro per essere utilizzate in seguito.

Tornerò fra poco al modo da me seguìto per far ciò. Il siero emolitico mi veniva dato dal coniglio a cui avevo inoculato, secondo le regole ben note, dei globuli rossi di cane. Per la sua conservazione ho dapprima seguìto la tecnica consigliata da Friedberger, il quale per la conservazione del potere alessico del siero aggiunge il 4 % di cloruro di sodio; ma siccome tale metodo richiede delle manovre, durante le quali il siero stesso può facilmente inquinarsi, così ho preferito

usare la tecnica del disseccamento, della quale, a dire il vero, non posso che lodarmi. Per far ciò, raccogliendo il siero con pipette di Pasteur sterili, ne versavo una quantità di gocce prestabilite (50) in una lente da orologio bruciata alla fiamma; coprivo poi con altra lente ugualmente sterilizzata, mettevo il tutto alla stufa per mezz'ora a 56° allo scopo di distruggere l'alessina, poi lasciavo disseccare. Quando ciò era avvenuto, circondavo il bordo dei due vetri con un po' di paraffina fusa che mi preservava così da inquinamenti, da parte dell'ambiente, il siero stesso che veniva poi conservato in luogo fresco e scuro. Al momento di servirmene bastava aggiungere lo stesso numero di gocce di acqua fisiologica sterile, e il siero era pronto per venire adoperato. Devo qui notare che prima di ogni esperienza veniva saggiato il potere emolitico di questo siero, e che, conservato in tal modo, la diminuzione non era che assai poca.

L'alessina era umana, prelevata volta per volta da soggetti giovani e sani. Ho scelto l'alessina umana invece di quella di cavia per la maggiore affinità che questa deve presentare col gruppo antigene-ambocettore, e mi sono prima assicurato che il siero umano non ha, almeno nella dose da me adoperata, azione emolitica sui globuli di cane, come del resto le ricerche di Marshall hanno dimostrato. La soluzione di globuli rossi era la solita del 5 %. Debbo aggiungere che per ottenere, nell'estrazione dei vari sieri, questi allo stato più rigorosamente asettico, estraevo il sangue con siringhe di Torsini sterili, e lo versavo poi in piastre di Petri, che deponevo un po' inclinate sopra un piano in modo da far coagulare il sangue tutto da un lato. Inclinandole poi dalla parte opposta, qui si raccoglieva il siero perfettamente limpido. Detto così della preparazione del materiale, la tecnica da me da seguir era la seguente:

Mescolavo in un tubetto sterile graduato un centimetro cubo di soluzione fisiologica di antigene (2-3-5 gocce in 20), più 0.1 di siero fresco di alessico, più 0.1 di siero in esame preventivamente inattivato a 56 gradi per mezz'ora. Mettevo poi alla stufa a 37° per un'ora. Nel frattempo stabilivo il minimo di siero emolitico che in un quarto d'ora a 37° mi emolizzava un centimetro cubo di soluzione fisiologica di globuli al 5 %. Ciò fatto, aggiungevo al miscuglio antigene e siero questa quantità di siero emolitico disciolta in un centimetro cubo di soluzione fisiologica, più un centimetro cubo di sospensione al 5 % di globuli. Ciò fatto, centrifugavo il tutto. Tale pratica, che non trovo seguìta da alcun autore, mi sembra ottima, perchè i globuli in tal modo si dispongono tutti al fondo della provetta distaccandosi nettamente dal liquido soprastante che appare limpido o leggermente opalino, e nel quale quindi si può leggere con la massima facilità l'emolisi o no, ed anche le variazioni maggiori o minori di questa. Ciò fatto, mettevo alla stufa a 37° per un'ora, e dopo ciò esaminavo se era avvenuta l'emolisi o meno. Noto a questo proposito che, lasciando più lungamente alla stufa od anche alla temperatura ambiente per parecchie ore, si produce spesso un'emolisi parziale anche nei tubi che prima avevano mostrato una assai netta inibizione. Fatto dovuto sia ad un'autoemolisi per quantità di alessina rimasta libera, sia forse anche ad un'azione emolitica dell'antigene, come è stato già osservato, sia all'azione emolitica del siero stesso cancerigno, come Kelling dapprima, Rosenbaum, Weil e ultimamente Fischel

hanno dimostrato. Nè può del tutto escludersi anche l'azione emolitica dei germi specialmente dei cocchi comuni già da tempo conosciuta, e che, per quanto le varie operazioni siano state condotte con tutte le cautele asettiche, possono eventualmente trovarsi nell'estratto di antigene, e ciò sicuramente poi quando trattasi di tumori già ulcerati. Debbo poi dire che ogni volta ho fatto altri tubi di controllo contenenti solo alcuni dei componenti della miscela in esame.

Le mie ricerche sono state fatte in 25 casi di tumori, 7 sarcomi e 18 carcinomi. Tutte le volte ho esercitato il controllo con siero normale appartenente a soggetti giovani, indenni, per quanto era possibile constatare da affezioni sia luetiche che bacillari. Si trattava per lo più di giovani donne affette da nefroptosi o di pericolati.

Ho esaminato ancora il comportamento del siero in altri casi di malattie, cioè tubercolosi del colon, febbre tifoidea, salpingite purulenta con fenomeni pioemici, due tubercolosi ossee, una avvelenata da acido solforico, un lipoma della coscia, una tubercolosi polmonare in malata di nefroptosi. Come antigene mi sono servito, quando ho potuto, dell'estratto del tumore portato dallo stesso individuo, ed oltre a ciò di due estratti tipici, uno di sarcoma, l'altro di carcinoma, fatti di volta in volta, in modo da averli più freschi possibile. Mi servirò, per maggior brevità e chiarezza, di due tabelle riassuntive, in cui, seguendo l'esempio degli altri autori, segnerò con .. la reazione negativa, ossia l'emolisi avvenuta; con + traccie di emolisi; con + + la mancanza totale di emolisi, ossia la deviazione del complemento; con — la non avvenuta esperienza.

TABELLA I.

SIERI IN ESAME	Estratto tumore portato dal malato	Estratto di sarcoma	Estratto di carcinoma	Siero normale
1. Carcinoma del tiroide	+ +	—	—	+ +
2. Id. dell'utero.	..	—	+	..
3. Sarcoma del femore	+ +	—	..	..
4. Carcinoma dell'utero	..	..	+	..
5. Sarcoma del tiroide	+ +	+ +	+	+ +
6. Carcinoma della cute	—	..	..	..
7. Sarcoma del sacro.	+ +	+	..	..
8. Carcinoma mammellare	..	..	..	..
9. Id. del labbro	..	..	..	..
10. Id. del retto	—	+	..	..
11. Sarcoma malare (?)	—	..	..	..
12. Carcinoma del fegato	—	+	+ +	..
13. Id. dell'utero	+ +	+	+	..
14. Epitelioma cutaneo	..	..	..	..
15. Sarcoma del parotide	—	..	..	..
16. Id. del testicolo	+	..	..	..
17. Carcinoma della lingua	..	..	..	..
18. Id. dell'utero	+ +	..	+	..
19. Id. id.	..	..	..	..
20. Id. dello stomaco . . .	—	+ +	+ +	..
21. Id. mammellare	+ +	+ +	+ +	..
22. Sarcoma del cuoio capelluto . .	+	+	..	..
23. Carcinoma dell'utero	—	..	..	..
24. Id. della vescica	—	..	..	..
25. Id. dell'utero	+	..	..	..

TABELLA II.

SIERI PATOLOGICI	Estratto di sarcoma	Estratto di carcinoma	Siero normale
1. Tubercolosi colon	..	..	..
2. Febbre tifoidea	..	..	..
3. Salpingite purulenta con fenomeni di pioemia	+	..	..
4. Tubercolosi ossea	..	..	..
5. Id. id.	+	..	..
6. Avvelenamento acido solforico	..	—	..
7. Lipoma della coscia	+ +	..	..
8. Tubercolosi polmonare	..	..	..

Esaminiamo ora i risultati ottenuti:

Su 25 sieri cancerigni solo 9 presentarono una netta deviazione del complemento e di questi: 7 messi in contatto dell'estratto loro proprio, 2 con estratto di tumori appartenenti ad altro individuo, ma con la stessa caratteristica. I 7 sieri suddetti messi in contatto con estratti di altri individui, dànno in tre casi una deviazione del complemento egualmente netta, in quasi tutti gli altri casi arresto più o meno parziale dell'emolisi.

Nei 16 sieri, i quali non dànno deviazione, ne abbiamo 8 in cui l'emolisi avviene completamente in tutti i casi, negli altri 8 in genere si ha un arresto parziale della emolisi per lo più con l'estratto di tumore portato dal malato. Nei sieri normali presi come controllo si ha due volte la deviazione del complemento; negli 8 sieri di individui affetti da altre malattie si ha una volta deviazione completa, in altri due casi arresto parziale dell'emolisi.

Questi sono i risultati ottenuti dalle nostre ricerche. Quali sono ora le conclusioni che se ne possono trarre? Anzitutto è da domandarsi se risulta la presenza di anticorpi nel siero di portatori di cancro. Già il concetto che abbiamo del modo di formazione degli anticorpi in genere, ci porta, come abbiamo già detto, ad ammettere che tali anticorpi debbano esistere, in quanto che sembrerebbe strano che il versarsi in circolo di tossine così terribili come quelle del cancro, siano esse dovute a prodotti di citolisi o a vere o proprie produzioni batteriche, non dovesse produrre come conseguenza reattiva la formazione di vere e proprie antitossine. Ma in ogni modo i risultati miei, come quelli degli esperimentatori che mi hanno preceduto, tendono a provare che tali anticorpi esistono. Infatti mentre su 25 sieri cancerigni, 9 hanno dato una deviazione completa e 8 una parziale, dei 25 con-

trolli solo due hanno dato la reazione. E questi due, donne giovani con nefroptosi, l'una con estratto di carcinoma della tiroide, l'altra con estratto di sarcoma della tiroide. La coincidenza in ambedue del fattore tiroide, tenderebbe a nostro avviso a provare che in questi casi fosse stato esso stesso in gioco nel produrre la deviazione. La ragione di ciò se si debba ricercare nel fatto di una deviazione meccanica o in un potere antiemolitico dei prodotti tiroidei o anche in un potere antiemolitico dei sieri stessi ritenuti normali, ci sembra difficile a dire.

Riguardo ai tre casi della tabella seconda, si trattava nel primo caso di una artrosinovite tubercolare con osteomielite del femore e grave stato di consunzione, nel secondo di un lipoma a rapido sviluppo, tanto che fece pensare potesse trattarsi di una forma maligna, nel terzo di un caso di pioemia da salpingite purulenta. In tutti i casi l'antigene fu dato da un sarcoma del sacro; forse qui pure si tratta della fissazione di anticorpi speciali ad alcune delle sostanze contenute nell'estratto insieme all'antigene cancerigno, che ha prodotto l'assorbimento dell'alessina. Esistono dunque anticorpi nel siero dei cancerosi, ma è difficile dire quale sia la loro natura, giacchè ci troviamo sempre di fronte alla difficoltà d'ignorarne la causa.

Sono dunque gli anticorpi dovuti ai prodotti di autolisi cellulare, oppure ai prodotti formati dal rapido metabulismo delle cellule neoplastiche in formazione, oppure alle tossine segregate dai germi ancora ignoti, oppure ai germi stessi? Ed oltre a ciò, quale influenza e quali combinazioni può produrre nella formazione di questi anticorpi l'organo in cui il tumore è insediato, e la durata e la malignità di esso, e il sesso, la forza di resistenza e di reazione dell'individuo affetto dalla neoplasia? A tutte queste domande è assai difficile dare una risposta almeno per ora. Certo, se fosse sicuramente provato che i blastomiceti di Sanfelice o il *micrococcus neoformans* di Doyen fossero i veri agenti patogeni di tali affezioni, il problema sarebbe molto semplificato, ma per ora non si può restare che allo stato di semplici ipotesi.

Così Ravenna, già citato, nel suo pregevole lavoro conclude che probabilmente sono anticorpi gli albuminoidi messi più o meno modificati in circolo dalla malattia. Sanpietro e Tesa credono di potere escludere che si tratti di corpi di natura lipofila perchè gli antigeni sifilitici non fissano il complemento in presenza di sieri di carcinomatosi. Noi pure crediamo doverci attenere a questo concetto, anche per il fatto che avendo in alcuni casi non citati esperimentato estratti alcoolici di tumori, abbiamo veduto prodursi costantemente l'emolisi, che veniva inibita dall'estratto acquoso dello stesso tumore. Del resto anche Micheli e Borelli nelle loro ricerche su 13 casi di tumori maligni esperimentati coll'antigene sifilitico, hanno avuto sempre esito negativo. Ma sia qual si voglia la natura di tali anticorpi, noi per le ragioni suesposte crediamo che esistano per lo meno in quei casi in cui il tumore ha già dato segni evidenti di risentimento nell'organismo affetto. Nei casi invece in cui la lesione è ancora minima e nei casi di estrema cachessia, è probabile che questi anticorpi esistano solo in misura non percettibile. E riteniamo ancora che essi siano specifici, non, intendiamoci, in senso del tutto assoluto, giacchè allora il solo antigene sarebbe l'estratto del tumore del malato, ma in senso relativo specifico verso quel *quid* che è la causa morbigena. Si può obbiettare: perchè allora

si è avuta la reazione positiva non solo in un caso di lipoma, e un accenno in un caso di tubercolosi ossea e di piemia, ma anche in due casi di individui normali? Abbiamo già accennato a qualche ragione che potrebbe spiegare il fenomeno, ma in ogni modo la risposta a tale questione è dipendente dalla risposta a quest'altra, perchè data la presenza e la specificità dell'anticorpo, non si ha la deviazione in ogni caso di tumore maligno. Come si è detto, diverse sono le cause che possono influire sulla produzione dell'anticorpo e quindi sul fenomeno della deviazione. Aggiungerò a ciò il fatto messo in evidenza specialmente da Seligmann, che si può avere con speciali prodotti chimici una deviazione meccanica; così una soluzione colloidale di idrossido di ferro trascina l'alessina, così anche senza la formazione di precipitato, una combinazione di cloruro di calce e di carbonato di sodio. Ma ancora più interessanti sono le ricerche di Sachs e Altmann i quali, ad esempio, hanno veduto che alcalinizzando il siero sifilitico si spoglia interamente o in gran parte dalla facoltà di deviare l'alessina; mentre sono riusciti ad ottenere la deviazione dell'alessina acidificando leggermente dei sieri che non davano la reazione di Wassermann. Quantunque gli autori facciano riserve sull'interpretazione del fenomeno, a nessuno sfugge la luce che un tale fatto, se confermato, può portare nella spiegazione dei fatti di cui ci occupiamo. Ripetiamo ancora infine, che a nostro avviso, uno dei più gravi difetti della reazione di Bordet applicata alla diagnosi di tumori è la mancanza di un vero e proprio antigene.

Se da ciò che abbiamo detto veniamo alla conclusione pratica, dobbiamo dire che ci troviamo pienamente d'accordo con Ravenna nel giudicare che la deviazione del complemento applicata alla diagnosi dei tumori non possa per ora avere grande importanza pratica. Ma nel fermo concetto già espresso, che esistano nel sangue dei carcinomatosi costantemente anticorpi specifici, non perdiamo la fiducia che ulteriori ricerche non possano perfezionare la tecnica e dare maggiori risultati, e ci proponiamo noi stessi di indagare e studiare ancora in proposito.

***

Aggiungo a questa mia relazione, dando ad essa il semplice valore di nota preventiva, il resoconto di alcune nuove ricerche che ho fatto negli stessi malati di cui ho qui sopra parlato. Si tratta di ricerche di indole differente, ma che si fondano infine sullo stesso concetto. La presenza cioè di anticorpi nel circolo dei cancerigni. Ho praticato cioè l'oftalmo-reazione e la cutireazione. Sia per l'una che per l'altra, mi sono servito degli estratti che adoperavo per la deviazione del complemento. Debbo dire che mi sono a tale scopo sempre servito di estratto di tumori non ulcerati e che erano stati da me filtrati attraverso la candela di Chamberland. Riguardo all'oftalmoreazione, essa consisteva nell'iniettare nel sacco congiuntivale dell'individuo in esame, una o due goccie di liquido; praticavo nello stesso tempo uno o più controlli in altri degenti. Dirò subito, senza dilungarmi, che tale ricerca ha avuto un esito completamente negativo. Anche soluzioni assai concentrate di tumori non hanno dato la minima reazione nè nei malati, nè nei sani.

Riguardo alla cutireazione questa veniva da me praticata in tal modo. Sulla

cute della piega del gomito previamente pulita con alcool ed etere, venivano con la punta di un bisturi praticate delle scarificazioni, sia in un senso che in un altro in modo, da formare un piccolo reticolato quadrato di un centimetro circa di lato, cercando possibilmente di non far sanguinare. Al disotto veniva praticata una scarificazione simile. In uno dei due reticolati si metteva una goccia di estratto, nell'altro una goccia di soluzione fisiologica. Lo stesso veniva fatto nei controlli. Fasciavo quindi con garza sterile e dopo sei ore andavo a constatare il risultato. Dirò subito, che sopra 14 malati così esperimentati, ebbi reazione positiva sia con estratto di sarcoma che di carcinoma. Tale reazione consiste in un alone arrossato rotondeggiante, che si forma nel luogo della scarificazione. Tale alone, che qualche volta si è presentato un po' sollevato quasi in forma di pappula, è della grandezza di una moneta da due centesimi o poco maggiore, si presenta con maggiore o minore intensità e dura generalmente andando a mano mano dileguandosi, dalle 24 alle 36 ore. Devo però aggiungere che ho avuto reazioni positive, quantunque di minore intensità anche su alcuni degli individui presi a controllo.

Può la reazione considerarsi come specifica? A tale proposito debbo dire che mi riservo ogni giudizio data l'esiguità delle mie esperienze. Mi propongo in ogni modo di provare su gran numero di malati con successive diluizioni di estratti in modo da giungere, se possibile, al punto in cui reagisca l'individuo affetto e non più l'individuo sano. Che il problema della diagnosi del cancro è troppo importante per non dover tentare tutti i mezzi onde ottenerla il più precocemente e sicuramente possibile.

Bologna, agosto 1909.

BIBLIOGRAFIA.

THOMAS u. BOAS. *Die Wassermannschen Reaction bei congenita Syphilis.* Berl. klin. Woch., No. 12, 1909.

BÄTZER. *Die Bedeutung der Wassermanschen Serumreaction für die differential Diagnose der chirurgischen Syphilis.*

LEJARS e PARON. *La reazione di fissazione nelle cisti idatidee del fegato.* Rip. della Rif. medica, 1909, n. 19, p. 525.

F. EICHELBERG. *La siero-reazione nella sifilide, specialmente nelle affezioni parasifilitiche.* Rip. della Rif. medica, 1900, n. 19, p. 528.

HALBERSTÄDTER, MÜLLER u. REICHE. *Ueber Komplementbindung bei Syphilis hereditaria* etc. München. mediz. Woch., 1908, No. 45, S. 2342.

DOYEN. *Le diagnostic du cancer par une réaction spécifique avec le M. neoformans.* C.-R. Soc. biol., t. LXIV, p. 816, 1908.

BERING. *Die Praktische Bedeutung der Serodiagnostik bei Syphilis.* Münch. mediz. Woch., No. 48, S. 2476, 1908.

BECKERS. *Zur Serodiagnostik der Syphilis.* Münch. mediz. Woch., No. 11, S. 551, 1909.

RAVENNA. *La deviazione del complemento e la diagnosi biologica di tumore maligno.* Arch. Scienze med., vol. XXXII, n. 6.

TEDESCHI. *Sensibilizzatrici nel siero di sangue di carcinomatosi e di leucemici.* Gazzetta degli Ospedali, n. 9, 1907.

RANZI. *Ueber Komplementabilenkung durch Serum und Organe.* Münch. mediz. Woch., No. 1, S. 37, 1907.

PORGES. *Eine Methode zur Serodiagnostik der Syphilis.* Wien. klin. Woch., No. 6, S. 206, 1906.

PORGES u. MEJER. *Ueber die Rolle der Lipoiden bei der Wassermanschen Syphilisreaction.* Berlin. klin. Woch., 1908, S. 731-36.

FLEISCHMANN. *Zur Theorie und Praxis der Serumdiagnose der Syphilis.* Berliner med. Gesell. Sitz., 19 Febr. 1908.

ZEISSLER. *Die Wassermannsche Reaktion bei Scharlach.* Berliner klin Wochenschrift, No. 42, 1908.

BORDET et GENGOU. Annales de l'Institut Pasteur, 1901-1903.

PULVIRENTI. *La deviazione del complemento nella febbre di Malta.* Policlinico, Sez. prat., fasc. 10, 1909.

LEUCS u. SCHÖNE. *Ueber die Verwendbarkeit der Komplementbindung zur Tiphusdiagnose.* Zetischr. für Hyg. etc., Bd., 60, H. I, 1908.

MEYER. *Ueber die Verwendbarkeit der Komplementbindungmethode zur diagnose Tuberculöser Essudate.* Deut. mediz. Woch., No. 20, 1908.

SACHS u. ALTMANN. *Ueber den Einfluss der Reaktion auf das Zustandekommen* etc. Berl. klin. Woch , S. 699-700, 6 Avril 1908.

KLAUSNER. *Ueber eine Methode der Serundiagnostik bei Lues.* Wien. klin. Woch., 1908, Bd. XXI, No. 11, S. 363-64.

FRITZ u. KREN. *Ueber den Wert der Serumreaktion bei Syphilis* nach PORGES MEJER *und* KLAUSNER Wien. klin. Woch., 1908, Bd. XXI, No. 12, S. 386-87.

ELIAS, NEUBAUER, PORGES, SALMON. *Ueber die Methodik und Verwandbarkeit der Ausflockungsreaction* etc. Wien. klin. Woch., 1908, Bd. XXI, S. 831, p. 34.

FRIEDBERGER. *Ueber Haltbarmachung der Komplemente.* Berliner klinische Woch., 1907, S. 1299-1300.

MICHELI e BORELLI. *Lo stato attuale della sierodiagnosi della sifilide patologica,* 1909, n. 5-9.

FISCHEL. *Ueber die Hämolitische Reaction des Blutserums bei malignen Geschwulsten.* Berl. klin. Woch., 1908, Bd. 882-83.

WEIL e BRAUN. *Ueber antikörper bei Tumoren.* Wien. klin. Wochen., Bd. XXI, 1908, S. 650.

SELIGMANN. *Beiträge zur Frage der Sog. Komplementbildung.* Berl. klin. Woch., Aug. 1907, S. 1013 16.

BLUMENTHAL u. WILE. *Ueber Komplementbindende Stoffe in Harn Syphilitischer.* Berl. klin. Woch., 1908, S. 1050-51.

BOAS u. HAUGE. *Zur Frage der Komplementablenkung bei Scarlatina.* Berl. klin. Woch., 1908, S. 1466-67.

SCHLEISSNER. *Zur Frage der Komplementbindung bei Scharlach.* Wien. klin. Woch., 1908, Bd. XXI, S. 1375-76.

WECHSELMANN u. MEJER. *Wassermansche Reaktion in einem Falle von Lepra.* Deut. mediz. Woch., 1908, S. 1840-42.

EITNER. *Zur Frage der Anwendung der Komp'ementbindungsreaktion auf Lepra.* Wien. klin. Woch.. 1908, S. 729.

LANDSTEINER, MILLER u, POTZL. *Zur Frage der Komplementbindunsreaktion bei Syphilis.* Wien. klin. Woch., 1907, n. 50.

WASSERMANN. *Ueber die Entwiklung und den gegenwärtigenstand der Serodiagnostick gegenüber Syphilis.* Berl. klin. Woch., 1907, S. 1634-36.

LEVADITI et YAMANOUCHI. *Seroréaction de la Syphilis et de la paralisie générale.* C.-R. de la Soc. biol., t. LXIV, 1908, p. 275.

POSNER. *Ueber die Leistungsfähigkeit der Komplementablenkungsmethode für die Tiphusdiagnose.* Münch. mediz. Woch., No. 26, 1907, S. 1309.

MARSHALL. *Studies in haemolisis with special reference to the properties of the blood and body fluids of human beings.* Jour. of experim. Medic., t. VI, 1905, p. 349-375.

PANZACCHI. *Sul potere emolitico degli estratti acquosi dei tumori maligni.* Riforma medica, 1902.

III.

Istituto anatomico della R. Università di Pisa

L'arco dell'arteria succlavia

dal punto di vista morfologico e topografico.

per il dott. RANIERO CASALI, assistente.

Uno studio completo dell'arco dell'a. succlavia considerato sotto il punto di vista morfologico e topografico non è stato ancora fatto. Esistono qua e là brevi notizie, che io ho cercato accuratamente e messe insieme allo scopo di conoscere tutto ciò che fino ad oggi è stato osservato e descritto su questo argomento.

Le mie osservazioni, che ora vado esponendo, si riferiscono:

1° alla posizione dei punti caratteristici dell'arco dell'a. succlavia, dai quali si può avere il grado di curvatura;

2° alle modificazioni del calibro e dello spessore delle pareti vascolari che, come dimostrerò, stanno in rapporto col decorso arcuato;

3° alla riproduzione nel cadavere di quelle modificazioni respiratorie del grado di curvatura dell'arco, che dimostrerò verificarsi nel vivo e alle consecutive variazioni dei rapporti;

4° alla morfologia dell'arco dell'a. succlavia fetale.

Come si vedrà, tutte queste questioni sono intimamente legate fra loro, servendoci i dati dell'una ad aprire la via alla trattazione dell'altra.

L'a. succlavia, nascendo a destra dal tronco arterioso brachio-cefalico, a sinistra direttamente dall'arco aortico, sale nella regione del collo per incurvarsi poi sull'apice polmonare e scomparire sotto la clavicola in corrispondenza del terzo medio di questa. Dimodochè, considerando la porzione sopraclavicolare dell'a. succlavia, si possono distinguere in essa tre punti caratteristici, che sono:

il punto di emergenza del torace;

il punto più alto dell'arco;

il punto in cui l'a. passa sotto la clavicola.

Il punto di emergenza dell'a. succlavia dalla cavità toracica, o meglio dalla porzione mediale della clavicola, varia a destra e a sinistra. Nei trattati si legge che a destra ciò avviene proprio al punto di origine dell'arteria stessa dal tronco innominato dietro l'articolazione sternoclavicolare destra. Secondo Richet la succlavia sinistra emergerebbe tre centimetri lateralmente all'estremo sternale della clavicola.

A me risulta da una osservazione praticata sopra 30 cadaveri umani, che a destra, in quattro quinti dei casi l'arteria emerge dall'articolazione sternoclavicolare in modo che il punto di mezzo del suo quadrante anteriore corrisponde al centro dell'articolazione; in un quinto dei casi invece l'arteria emerge più lateral-

mente, in modo che il suo quadrante mediale si trova sul piano perpendicolare passante per l'estremo sternale della clavicola.

L'a. succlavia sinistra emerge sempre più lateralmente che la destra, però mai il punto di emergenza si trova a 3 centimetri dall'estremo sternale, come vuole il Richet. Più spesso (quattro quinti dei casi) a 1-1.5 centimetri; meno spesso (un quinto dei casi) a 2 centimetri.

A sinistra, dietro l'articolazione sterno clavicolare passa invece la carotide comune.

Ho già in altra occasione rilevato l'importanza di questa varia posizione del nervo vago e destra e a sinistra.

Per quello che riguarda il punto più alto dell'arco, e cioè il grado di elevazione dell'arteria dalla clavicola era necessario, allo scopo di dare misure esatte, fissare dei punti rintracciabili facilmente in tutti i cadaveri. Ho cercato perciò il punto più alto dell'arco fatto dall'arteria ed ho trovato che esso corrisponde non già al tratto scalenico, come vogliono molti, ma piuttosto a quel punto in cui l'arteria stessa incrocia il margine mediale del nervo scaleno anteriore.

Del resto, appunto in corrispondenza di detto margine si trova il punto più alto della cupola pleurica. Sulla clavicola poi ho preso quel punto della sua faccia superiore al quale corrisponde il margine detto del muscolo scaleno anteriore.

In questo modo la misura del grado di elevazione dell'arteria dalla clavicola veniva presa sul margine mediale del muscolo detto, il che equivale a dire sul lato esterno del *trigonum subclaviae*.

Pellegrini (1) dice che l'a. succlavia può trovarsi allo stesso livello della clavicola oppure (considerando la curva superiore) sollevata da quest'osso di circa 30 mm.: più spesso di 30 mm. a destra, 25 mm. a sinistra.

È noto che l'arco dell'a. succlavia si adatta esattamente sull'apice polmonare, per cui il grado di elevazione di esso dalla clavicola dipende dalla posizione nella regione dell'apice detto.

Per questo motivo io ho tolto le misure solo dai cadaveri con polmoni sani ed ho badato che i cadaveri stessi fossero freschi il più possibile, poichè altrimenti si rischia di cadere nei risultati più disparati e per nulla attendibili.

I risultati che io ho ottenuto, misurando sul margine mediale scalenico dalla faccia superiore della clavicola al quadrante superiore dell'arteria, tenendo il cadanere nella posizione anatomica, sono i seguenti:

1° l'a. succlavia era sempre d'ambo i lati ad un livello superiore a quello della clavicola;

2° l'a. succlavia destra soprastava alla clavicola per circa 20 mm.;

3° l'a. succlavia sinistra soprastava di circa 15 mm.;

Come si vede, c'è a destra e a sinistra una leggera differenza, la quale dipende certamente dal fatto noto che l'apice polmonare sinistro è più basso del destro.

Concludendo il fin qui detto, si può dunque affermare che la posizione del punto di emergenza dell'a. succlavia e del punto più alto del suo arco, pur variando nel diverso lato di uno stesso soggetto, si mantiene fissa nei diversi individui.

(1) PELLEGRINI. *Le arterie subclavia e axillaris nell'uomo, studiate col metodo statistico.* Arch. it. di Anat. e Embr., vol. 5, fasc. 2.

Altrettanto invece non si può dire del punto in cui l'a. succlavia passa sotto la clavicoia per divenire arteria ascellare.

In verità la posizione di questo punto nei diversi individui varia dentro limiti piuttosto ristretti, ma basta una piccola variazione per determinare un maggiore o minor grado di curvatura dell'arco dell'arteria e un differente rapporto fra la *pars clavicularis* dell'arteria stessa e i fascicoli del plesso brachiale.

Dalle mie osservazioni risulta che:

1° nel diverso lato di uno stesso soggetto il punto in questione trovavasi presso a poco nella stessa posizione;

2° la detta posizione invece variava nei diversi individui, potendosi il punto in questione trovare dal limite fra il terzo medio e il terzo interno al limite fra il terzo medio e il terzo esterno della clavicola.

Questa variabilità porta una differenza dei rapporti fra la *pars clavicularis* dell'arteria e i fascicoli del plesso brachiale. È noto che i tre fascicoli di questo plesso seguono i quadranti laterale e posteriore dell'arteria, essendole strettamente addossati. Ciò in verità non è stato sempre da me osservato. Infatti talvolta io ho visto i fascicoli decorrere solo lateralmente all'arteria e perfino essere da questa separati per un breve spazio riempito di lasso cellulare. Altra volta invece i fascicoli erano per una maggiore estensione ricoperti dal tratto corrispondente dell'arteria. È logico infatti che, quanto più mediale è il passaggio dell'arteria sotto la clavicola, tanto più indiretti diventino i rapporti fra essa e i fascicoli e viceversa.

Ho detto inoltre che la variabilità del punto in cui l'arteria passa sotto la clavicola porta la variazione del grado di curvatura fatto dalla medesima. La misura precisa del grado di curvatura dell'a. succlavia diviene possibile solo mettendo allo scoperto tutto l'arco dell'arta e mediante la recisione e l'arrovesciamento in alto del muscolo scaleno anteriore e quindi prendendo (sopra un sottile foglio di carta posto sull'arco stesso) il disegno dell'arco per trasparenza. In questa maniera si può dell'arco disegnato trovare il raggio di curvatura, il quale rappresenta il grado di curvatura cercato.

Però questo metodo è poco pratico, in quanto non ci dà direttamente la posizione dei punti estremi dell'arco per rispetto alla clavicola.

Quindi tenuto conto che il punto più elevato dell'arco nel collo trovasi, come ho detto, ad un'altezza dalla clavicola poco variabile negli individui (20 mm. a destra, 15 a sinistra) credo di poter dare senz'altro il grado di curvatura dell'arco dell'a. succlavia solamente riferendomi alla posizione degli estremi dell'arco stesso, rispetto alla clavicola. Questi estremi sono appunto rappresentati dal punto di emergenza dell'arteria dalla clavicola (estremo mediale) e dal punto in cui la medesima passo sotto il detto osso (estremo laterale).

Infatti è logico che quanto più gli estremi dell'arco sono ravvicinati sulla clavicola, tanto maggiore sarà il grado di curvatura e viceversa.

Perciò volendo cercare il grado di curvatura dell'arco dell'a. succlavia, basterà determinare la posizione dei suoi estremi sulla clavicola.

Riassumendo ora quanto ho detto sulla situazione di questi estremi abbiamo:

1° l'estremo mediale trovasi a destra sull'articolazione sternoclavicolare, a sinistra da 1 a 2 cm. lateralmente al capo sternale della clavicola;

2° l'estremo laterale trovasi a destra e a sinistra di uno stesso individuo, presso a poco nella stessa situazione; però esso nei diversi individui si trova in posizione varia lungo il tratto che è segnato da tutta l'estensione del terzo medio della clavicola.

Da questi dati si può concludere che:

1° il grado di curvatura dell'arco dell'a. succlavia è nello stesso individuo a sinistra maggiore che a destra;

2° esso varia nei diversi individui col variare della posizione degli estremi dell'arco e specialmente dell'estremo laterale, poichè l'estremo mediale trovasi in una posizione pressochè costante.

Questi risultati, ai quali sono arrivato, presentano un certo interesse, poichè, come dimostrerò in seguito, valgono a spiegare abbastanza bene le variazioni dei dei valori dell'istmo della succlavia e dello spessore delle pareti nei singoli quadranti di questa stessa arteria.

Proseguendo nello studio dell'arco dell'a. succlavia debbo ora occuparmi delle variazioni del calibro di questa nei suoi diversi segmenti e dello spessore della parete nei suoi singoli quadranti.

Stahel Hans (1) ha studiato le variazioni del calibro delle arterie che nel loro decorso descrivono una curva più o meno forte quali l'aorta, la succlavia ed è venuto alla conclusione che in questi archi arteriosi l'a. presenta in un determinato punto un restringimento più o meno forte da lui detto istmo. L'autore fa notare che il restringimento è tanto maggiore quanto maggiore è il grado di curvatura. Per quello che riguarda l'a. succlavia l'autore dice che in essa l'istmo comincia un poco all'esterno del punto di origine del tronco tireo-cervicale e termina là dove origina l'a. trasversa del collo. Questa nasce dalla succlavia lateralmente al margine esterno del m. scaleno anteriore; perciò il limite esterno dell'istmo trovasi nel punto in cui l'a. succlavia cambia direzione scorrendo verso il basso. In generale l'istmo è lungo da mezzo ad un centimetro e la sua porzione mediale giace posteriormente al m. scaleno anteriore mentre la porzione laterale giace all'esterno di questo muscolo.

Nella legatura dell'a. succlavia al luogo di elezione viene appunto legato l'istmo.

Hans Stahel spiega la formazione di questo istmo in un modo tutto meccanico. Si sa che, se si fa scorrere dell'acqua in un canale ricurvo, l'acqua per la forza centrifuga tende a staccarsi dalla parete del lato concavo per il quale fatto si produce una contrazione della vena liquida. Per questa contrazione la parete del canale tende a rimpicciolirsi. Questo sarebbe il fattore meccanico che genera l'istmo della succlavia.

E poichè la contrazione della vena liquida è tanto maggiore quanto più bruscamente il canale è ripiegato così l'istmo avrà una ampiezza minore nelle arterie bruscamente pieganti.

---

(1) Stahel Hans. *Zur Anatomie und Chirurgie der Arteria Subclavia.* Archiv fuer Anatomie und physiolog. Anat. Abtheilung 1886.

Stahel Hans. *Ueber Arterienspindeln und ueber die Beziehung der Wanddicke der Arterien zum Blutdrueck.* Arch. fuer Anat. und physiol. Anat. Abtheil. 1886.

Stahel Hans ha misurato la superficie di sezione di singole porzioni dell'arteria succlavia ricopiate con una sottile punta sulla carta ed ha ottenuto i seguenti risultati:

prima dell'origine dei rami mmq. 27-60;
istmo mmq. 15-60;
2 centimetri dopo l'istmo mmq. 20.

Ho fatto alcune osservazioni su questo argomento, ma mi dispenso dallo esporle dettagliatamente, perchè esse non portano a nessuna nuova conoscenza, confermando completamente i risultati di Stahel.

Solo merita di essere ricordato:

1° che in conseguenza del maggiore grado di curvatura l'a. succlavia sinistra presenta un istmo più pronunziato che l'a. succlavia destra;

2° la lunghezza dell'istmo come pure i suoi confini non sono sempre quelli stabiliti da Stahel.

In quanto alla prima proposizione, quello che si poteva prevedere colla teoria basandoci sulla genesi dell'istmo è stato confermato dalle misure. Infatti ho avuto in media:

a destra:
a monte dell'istmo, mmq. 25-30;
istmo, mmq. 15-20;
a valle dell'istmo, mmq. 20-22;
a sinistra:
a monte dell'istmo, mmq. 16-20;
istmo, mmq. 8 10;
a valle dell'istmo, mmq. 10-13.

In quanto poi alla seconda proposizione, il limite mediale dell'istmo fu da me trovato assai spesso un po' lateralmente a quello fissato da Stahel che è, come ho detto, il punto di origine del tronco tireo-cervicale: in ogni modo però esso trovavasi sempre nella porzione scalenica dell'a. succlavia. Ciò dipende dal fatto da me più volte osservato che non sempre il tronco tireo cervicale nasce all'inizio della *pars scalenica* dell'a. succlavia, ma spesso un po' più medialmente dalla *pars thoracica* mentre il punto più alto dell'arco si trova appunto sul margine scalenico mediale.

Il limite esterno poi non può essere fissato nel punto di origine dell'*a. transversa colli* e ciò principalmente perchè questa a. in circa metà dei miei preparati nasceva dalla *pars thoracica* dell'a. succlavia mediante un tronco comune tireo-tri-cervico-scapolare.

Eppoi anche nascendo l'*a. transversa colli* dalla *pars clavicularis* dell'a. succlavia, l'istmo prolungavasi al di là del punto di origine di essa e talvolta l'aumento di diametro della succlavia bisognava cercarlo al di fuori dei confini di questa e cioè nell'a. ascellare.

Infine la lunghezza dell'istmo mi è risultata variabile da 8 a 16 millimetri.

Risultati degni di nota ho avuto dalla misura delle pareti dell'arco dell'a. succlavia, poichè qui non solo ho potuto confermare le conclusioni di Stahel, ma anche sono potuto arrivare a qualche risultato nuovo.

Per queste ricerche Stahel ha adoperato il metodo seguente: sopra una piastra, la quale poteva essere innalzata da una vite micrometrica, egli poneva un quadratino della parete arteriosa da esaminare, ricoperto da un vetrino coproggetti. La piastra veniva innalzata fino a che il vetrino non toccava la punta di un ago posto perpendicolarmente al vetrino stesso. A questo punto si poteva avere dall' indicatore della vite lo spessore del pezzo di arteria più quello del vetrino e infine sottraendo quest'ultimo dal primo ottenuto si aveva lo spessore del pezzo di arteria esaminato.

Questo metodo è veramente un po' complesso ed offre delle difficoltà d' indole tecnica che non sto qui ad enumerare. Inoltre esso permette la misura delle pareti di singole porzioni e non già di un intiero quadrante di ogni singola porzione dell'arteria quale a me interessava poter praticare allo scopo di estendere e completare un argomento appena appena sfiorato dallo Stahel.

In ogni modo prima di esporre le mie ricerche dirò che Stahel per quello che riguarda l'a. succlavia, adoperando il suo metodo sopra esposto, ha concluso che: la parete dell'a. succlavia ha nell' istmo uno spessore di un terzo o di una metà più piccolo di quello della parete dell'arteria stessa fuori dell' istmo.

Inoltre Stahel fa notare che nella legatura dell'a. succlavia al luogo di elezione, poichè a questo corrisponde l' istmo, si viene a legare appunto quella porzione di a. succlavia che presenta la parete più sottile.

Nell'accingermi a studiare questo argomento mi sono proposto di controllare questi risultati dello Stahel non solo, ma anche di vedere se dalle misure dei singoli quadranti di ciascun tratto dell'arteria avessi potuto ottenere qualche cosa di notevole.

Io divido la parete dell'arteria in quattro quadranti (superiore, anteriore, inferiore, posteriore) mediante due piani immaginari diretti dall'alto in basso, uno dall'avanti all' indietro e uno da indietro in avanti, incrociantisi ad angolo retto lungo l'asse longitudinale dell'arteria.

Allo scopo di dirimere poi le difficoltà tecniche del metodo di Stahel e di studiare lo spessore delle pareti secondo il concetto espresso, ho escogitato e seguìto il seguente metodo: tagliavo l'a. succlavia da esaminare in tre porzioni segnando il lato concavo e il lato convesso di essa: una porzione corrispondeva a quella parte di arteria che sta prima dei rami, una alla parte istmica, l'ultima alla parte di arteria che sta al di là dell' istmo. Quindi introducevo in ciascun pezzo di arteria così ottenuto un cilindretto di midolla di sambuco seccata un po' vicino al fuoco e stretto uniformemente fra le dita allo scopo di farlo entrare agevolmente senza trazioni eccessive, nella cavità del pezzo di arteria. Poi ponevo i pezzi di arteria così preparati nell'acqua per una mezz'ora circa e in questo tempo la midolla di sambuco, imbevendosi di acqua, ingrossava uniformemente fino a toccare egualmente in tutti i punti la parete interna dell'arteria. Quindi con un rasoio bene affilato facevo delle sezioni sottili di ciascun pezzo di arteria così preparato, ottenendo dei cerchietti, che rappresentavano la sezione di tutto il contorno del cilindro arterioso. Infine ponevo questi cerchietti dell'arteria sopra un vetrino portoggetti e misuravo lo spessore della parete arteriosa nei singoli punti del contorno della sezione medesima mediante un microscopio munito di micrometro oculare.

Per avere misure esatte era necessario fare sezioni sottili del cilindro arterioso, poichè altrimenti il cerchietto di arteria, essendo troppo rilevato sulla superficie del vetrino avrebbe colle ombre reso meno netti i limiti dello spessore da misurare.

Naturalmente nel prendere le misure io ho badato sempre quale fosse la porzione di cerchietto corrispondente al lato concavo e quale al lato convesso dell'arco dell'arteria. Per fare ciò avevo segnato sul vetrino portoggetti due linee a croce di Sant'Andrea e ponevo su di esse il cerchietto arterioso in modo che fra ciascuna coppia degli estremi delle linee stesse fosse compreso un quadrante di esso.

Così ho potuto riferire le misure micrometriche a ciascun quadrante dell'arteria e cioè quadrante superiore (lato convesso), inferiore (lato concavo), anteriore e posteriore.

Le arterie così esaminato provenivano da cinque individui di cui quattro adulti (che però non oltrepassavano 35 anni di età) e una bambina di un anno.

Di ogni sezione dò quattro numeri di cui ciascuno rappresenta lo spessore medio di un quadrante.

Spessore della parete dell'a. succlavia.

Microscopio Zeiss . . . . . . obbiettivo AA . . . . oculare micrometrico N. 3. . .

Misure in micron.

		Destra quadranti				Sinistra quadranti				
		inf.	ant.	post.	sup.	inf.	ant.	post.	sup.	
1.	Prima dei rami	850	1100	1150	1250	460	530	650	730	Cadavere di adulto.
	Istmo.	340	403	430	510	255	320	340	460	
	Oltre l'istmo	680	700	800	1020	560	660	680	800	
2.	Prima dei rami	800	935	1000	1270	600	900	1020	1360	Cadavere di adulto.
	Istmo.	250	340	400	550	340	510	650	800	
	Oltre l'istmo	425	510	570	650	650	680	710	850	
3.	Prima dei rami	850	1020	1150	1300	425	510	650	850	Cadavere di adulto (l'a. succlavia sinistra proviene dall'arco aortico).
	Istmo.	260	340	400	650	340	430	510	580	
	Oltre l'istmo	850	950	1000	1090	500	650	760	800	
4.	Prima dei rami	595	750	845	1400	850	1100	1190	1360	Cadavere di adulto.
	Istmo.	425	530	555	700	475	520	595	760	
	Oltre l'istmo	850	1000	1150	1275	850	1190	1300	1440	
5.	Prima dei rami	205	270	340	425	425	500	510	595	Cadavere di bambina di un anno.
	Istmo.	100	150	170	280	160	300	340	375	
	Oltre l'istmo	340	450	510	595	425	520	540	595	

Leggendo i numeri di questa tabella in senso orizzontale si può *vedere che lo spessore delle pareti dell'arco dell'arteria succlavia in ciascuna sezione è minimo nel quadrante inferiore, aumenta nei quadranti anteriore e posteriore per divenire massimo nel quadrante superiore.*

Questo fatto è costante in tutte le sezioni dell'arco dell'arteria succlavia sia destra che sinistra ed in alcune sezioni può essere constatato anche macroscopicamente.

Leggendo poi i suddetti numeri in senso verticale si può vedere che lo spessore è sempre nelle sezioni dell'istmo inferiore a quello delle sezioni di altre porzioni dell'arteria.

Quest'ultima conclusione conferma pienamente ciò che fu già detto da Stahel: ma anche nell'istmo lo spessore della parete varia nei diversi quadranti secondo la legge che ho sopra enunciata.

Qual'è la ragione per la quale lo spessore della parete è minimo nel quadrante inferiore (lato concavo) e massimo nel superiore (lato convesso)?

È assai verosimile ammettere che, come la formazione dell'istmo, così la suddetta legge di variazione stia in rapporto col decorso arcuato e precisamente trovi la sua genesi nella forza centrifuga cui è sottoposta la colonna sanguigna nel percorrere il canale ricurvo rappresentato dall'arco dell'arteria succlavia. Sul lato convesso dell'arco arterioso il sangue esercita certameute una pressione assai maggiore che sul lato concavo, poichè su di esso la colonna sanguigna, spintavi dalla forza centrifuga viene come a piegarsi continuamente su tutti i punti, mentre d'altra parte la parete stessa si oppone alla spinta ed aumenta la sua forza di resistenza con un maggiore sviluppo del suo spessore in omaggio ad una legge generale ben nota che regola tutta l'economia animale.

D'altra parte della giustezza di questa opinione porterò la prova definitiva nell'ultima parte di questo lavoro, quando parlando dell'arteria succlavia fetale farò vedere che essa, non avendo decorso arcuato, non possiede istmo e non va soggetta alla legge detta della variazione dello spessore delle pareti nei singoli quadranti.

Ho già accennato come le variazioni del grado di curvatura dell'arco dell'a. succlavia importino delle modificazioni nei rapporti fra gli estremi dell'arco stesso e gli organi circostanti. Si tratta in verità di piccole modificazioni che si verificano da un soggetto a un altro.

Però dette modificazioni debbono essere ben più interessanti nello stesso soggetto quando si considerino le variazioni del grado di curvatura dell'arco dell'arteria succlavia, dovute, durante la vita, alla ritmica funzione polmonare.

Ha cercato di riprodurre sperimentalmente la situazione dell'apice polmonare e la conseguente posizione dell'arco dell'arteria succlavia, quali si hanno durante la vita nella inspirazione forzata ed ho studiato le consecutive modificazioni dei rapporti, che si producono nel *trigonum subclaviae.*

Però prima di parlare di questi esperimenti, che vengono a costituire un breve capitolo di topografia dinamica, è necessario dire qualche cosa del *trigonum subclaviae* e studiare succintamente la topografia degli organi in esso contenuti.

Medialmente al margine interno del m. scaleno anteriore viene descritto dai

trattati l'angolo o trigono scaleno-vertebrale. Di questa delimitazione topografica si è occupato W. Waldeyer (1) in un lavoro dedicato al mio illustre Maestro Prof. Romiti. Egli ha dato ad essa il nome di *trigonum subclaviae* ed eccone la sua descrizione nella traduzione letterale:

« Il trigono vertebrale o della succlavia è un angolo acuto col vertice in alto e l'apertura in basso. È limitato in basso dalla clavicola, lateralmente dal m. scaleno anteriore, medialmente dal m. lungo del collo. Il suo apice viene fissato all'apice dell'apofisi trasversa della sesta vertebra cervicale. La punta di questa apofisi può venire fortemente spinta in avanti; è facile vederla e palparla ed è nota col nome di tubercolo carotico o di Chassaignac. Se io ho preso la clavicola come linea basale ciò fu riferendomi al modo come si presenta il trigono in un piano superficiale. Ma se poi, partendo dalla clavicola come linea basale, ci approfondiamo nella base del collo vediamo che in un piano più profondo la prima costa può essere considerata come linea basale. Però una vera e propria base del trigono non esiste e ciò perchè il lato mediale di esso (m. lungo del collo) giace più profondamente dal lato laterale (m. scaleno anteriore), e perchè il m. lungo del collo nessun attacco trova nè sulla prima costa nè sullo sterno. Perciò il trigono in realtà è un angolo, il quale, prendendo per punto di riferimento la clavicola, apparisce chiaramente al di sopra della prima costa. E quanto è importante questa regione! Noi dunque consideriamo ambedue i trigoni come due angoli nei quali si insinuano continuandosi nel collo quelle porzioni di cavità toracica che corrispondono alle due pleure, mentre quella porzione di essa che corrisponde allo spazio mediastinale (che è circa la terza parte della cavità toracica) si continua nel collo fra i due angoli fino alla testa coll'esofago e la trachea ».

Da osservazioni da me praticate sopra 30 cadaveri umani posso dare la seguente conformazione tipica del *trigonum subclaviae* riferendomi ai punti caratteristici di esso che sono: la base, l'apice, il lato esterno, il lato interno, la linea bisettrice.

Base. — La base è occupata dalla cupola pleurica e dalla porzione toracica dell'a. succlavia che giace sopra di essa. In generale queste due formazioni anatomiche occupano circa un terzo dell'altezza del trigono computata dal tubercolo carotico alla prima costa.

Apice. — Sul tubercolo carotico trovasi spesso il ganglio cervicale medio. Inoltre da uno a due centimetri al disotto di detto tubercolo corre la porzione orizzontale dell'a. tiroidea inferiore e più precisamente incrocia l'angolo superiore del trigono la prima curva concava in basso e più ampia di detta porzione dell'a. tiroidea. La seconda curva più piccola e concava in alto trovasi sul m. lungo del collo.

Lato esterno. — Lungo il suo terzo inferiore si trova il n. frenico e il tratto sopraclavicolare dell'a. *transversa scapulae*: i suoi due terzi superiori sono seguìti dalla porzione ascendente dell'a. tiroidea inferiore. Al punto di unione del terzo inferiore col terzo medio giace il tronco comune, che qui origina dalla succlavia. Spesso dal punto dove l'a. tiroidea piega per divenire orizzontale parte l'a. *cervicalis ascendens*, la quale così segue il tratto più alto del lato esterno lungo uno o due centimetri.

(1) W. Waldeyer: *Das Trigonum subclaviae*. Bonn, 1903.

Non frequentemente e a destra lungo i due terzi superiori profondamente all'a. tiroidea inferiore scorre l'a. vertebrale.

Lato interno. — Per tutta la sua lunghezza è seguìto dal n. ricorrente. A sinistra i due terzi superiori sono spesso percorsi dall'a. vertebrale. Il n. vago segue il lato interno del trigono, ma è situato un po' più lateralmente.

Linea bisettrice. — Trovasi su di essa il simpatico cervicale e più precisamente il tratto intergangliare che va dal ganglio medio al ganglio inferiore cervicale. L'a. vertebrale destra assai spesso si trova sulla linea bisettrice, meno spesso vicino al lato esterno del trigono. Nella maggioranza dei casi il terzo inferiore della linea bisettrice è seguita dal breve tratto sopraclavicolare dell'a. mammaria interna

Questa è in succinto la configurazione topografica degli organi contenuti nel *trigonum subclaviae* considerati dal punto di vista statico.

Ed ora quali sono le modificazioni che induce nel trigono detto e specialmente sull'arco della succlavia la funzione respiratoria?

Waldeyer nel lavoro sopra citato ha voluto determinare il grado di elevazione della cupola pleurica nel *trigonum subclaviae* premendo fortemente sul torace. Mentre comunemente la cupola pleurica occupa il terzo inferiore del trigono, per la compressione del torace essa occupa il terzo inferiore e il terzo medio.

Ho voluto, modificando opportunamente la tecnica, condurre in proposito degli esperimenti cercando di imitare nel cadavere il movimento espansivo e di sollevamento nel collo che deve avere duranta la vita l'apice polmonare nella fase inspiratoria, e di vedere le modificazioni, che ne conseguono nell'arco della succlavia e negli altri organi del trigono.

Naturalmente io ho cercato di ottenere la posizione della inspirazione forzata. La compressione pura e semplice della base del torace non può produrre l'effetto voluto poichè per essa non si ha un vero movimento espansivo dell'apice polmonare, ma piuttosto un sollevamento di esso, come si può vedere nella figura del lavoro di Waldeyer. Perciò io ho pensato di aggiungere alla compressione del torace la insufflazione di aria del polmone. Ed ecco la tecnica che ho adoperato:

Fra il corpo dell'osso joide e il margine superiore della cartilagine tiroidea facevo una incisione trasversale interessante tutti i tessuti fino alla membrana tireojoidea. Quindi incidevo la detta membrana e il peduncolo della epiglottide, praticando così una breccia per poter penetrare nella cavità laringea. Mi assicuravo col dito di potere penetrare nella detta cavità e quivi spingevo mediante una tenta una certa quantità di cotone. Infine versavo nel foro praticato una certa quantità di paraffina fusa, la quale solidificandosi formava sopra al cotone introdotto un disco solido impenetrabile all'aria. Così la cavità laringea era solidamente tamponata e per qualunque insufflazione di aria nell'albero respiratorio quella non poteva escire da questo. Dopo avere così chiuso la laringe stringevo con un laccio la base del torace e sulla linea mediana del collo vicino alla incisura giugulare dello sterno introducevo un ago-cannula fino a farlo penetrare nel canale tracheale. Quindi innestavo la cannula alla comune pompa premente che si adopera per le iniezioni vascolari e mandavo nell'albero respiratorio 2-3 litri circa di aria cioè presso a poco la quantità di aria che in media un individuo può introdurre con una inspirazione forzata.

Infine passavo alla ispezione della regione e alla dissezione.

Ho sottoposto 5 cadaveri a queste manovre e ne ho ottenuto risultati abbastanza concordanti: a tutti questi cadaveri fu poi aperto il torace allo scopo di rilevare se i polmoni fossero sani.

In seguito a questo trattamento le modificazioni da me osservate sono le seguenti:

Già alla semplice ispezione della regione si può vedere che la fossa *supraclavicularis major* è diminuita in profondità in quegli individui nei quali essa era già non molto pronunziata.

Fatta poi la dissezione si trovano modificazioni di posizione della cupola pleurica, dell'arco dell'a. succlavia, dell'a. tiroidea inferiore, del n. vago.

Ed ecco riassunti i fatti che si possono osservare:

1. La cupola pleurica è maggiormente sollevata nel collo ed uniformemente espansa medialmente e lateralmente in modo da occupare tutta la porzione corrispondente dell'apertura toracica superiore. Essa occupa circa i due terzi inferiori dell'altezza del *trigonum subclaviae*, ma si spinge anche dietro il m.s caleno anteriore lateralmente, mentre medialmente copre in parte il m. lungo del collo. Il punto più elevato di essa misurando sul margine scalenico mediale dalla clavicola in su, si trova:

a) a destra 3 centimetri e mezzo al disopra della clavicola;

b) a sinistra 3 centimetri al disopra della clavicola.

Inoltre emerge al disopra dell'arco dell'a. succlavia una lunula di cupola pleurica e cioè l'arco dell'a. succlavia non poggia proprio sull'apice della cupola, ma un poco al davanti di questa.

2. Il tronco arterioso brachio-cefalico, che abitualmente non emerge nel collo, si trova a giacere sulla superficie anteriore della trachea ed emerge dall'apertura toracica di un tratto più o meno lungo. Così esso trovasi deviato verso sinistra e un po' sollevato nel collo dal movimento espansivo dell'apice polmonare. Il fatto che il detto tronco si rende visibile nel collo non è tanto dovuto all'innalzamento quanto allo spostamento verso sinistra che gli viene impresso dal movimento espansivo dell'apice polmonare. Conseguenza di ciò è che il tronco non è più coperto dall'estremo mediale della clavicola, ma viene a corrispondere alla incisura giugulare dello sterno per cui si rende visibile nel collo.

Infine si noti che per il detto movimento espansivo il tronco arterioso viene a giacere sulla superficie anteriore della trachea principalmente perchè il tronco stesso giace più superficialmente della porzione ascendente dell'a. succlavia sinistra, che è appunto il suo corrispondente di sinistra, eppoi perchè la cupola pleurica espandendosi, imprime al tronco stesso come pure all'arco della succlavia un leggero movimento diretto da dietro in avanti.

In altre parole la cupola pleurica, mentre comprime il tronco arterioso sullo estremo sternale della clavicola per il movimento da dietro in avanti, lo sospinge medialmente sulla superficie anteriore della trachea e dietro l'incisura giugulare dello sterno per il movimento dall'esterno verso l'interno.

3. L'arco dell'a. succlavia, sia a destra che a sinistra, viene ad essere un poco più sollevato dalla clavicola, mentre diminuiscono considerevolmente il suo grado di curvatura: subisce inoltre un leggero spostamento da dietro in avanti.

Per questi fatti gli estremi dell'arco vengono distanziati fra di loro mentre l'arco stesso si spiana.

L'estremo mediale dell'arco destro viene, per quanto ho detto, ad essere rappresentato dal tronco arterioso brachio-cefalico che si rende visibile nel collo e subisce lo spostamento verso sinistra di cui ho già parlato.

L'estremo mediale dell'arco sinistro corrispondente alla porzione ascendente dell'arteria, viene a trovarsi fortemente addossato contro la superficie laterale rispettiva della trachea. Il leggero movimento da dietro in avanti, che anche qui si verifica, non è sufficiente a fare scivolare il detto estremo sulla superficie anteriore tracheale poichè l'arteria giace a sinistra assai più profondamente che a destra. In ogni modo lo spostamento verso l'interno dell'estremo mediale è qui assai importante, poichè modifica considerevolmente i rapporti che l'a. succlavia ha col n. vago. Questo nervo rimane fisso nella sua posizione, ma per lo spostamento della arteria viene ad incrociare ventralmente la medesima in modo che entrando nel torace si trova un po' lateralmente al quadrante laterale della porzione ascendente dell'a. succlavia; mentre la carotide comune viene a trovarsi davanti ad essa.

L'estremo laterale dell'arco subisce sia a destra che a sinistra uno spostamento laterale eguale sia per la sua estensione, sia per le modificazioni dei rapporti di cui è causa.

La porzione clavicolare dell'a. succlavia diviene meglio visibile aumentando essa di lunghezza e si spinge sopra i fascicoli del plesso brachiale coprendone più o meno la porzione di essi, che sta immediatamente al disopra della clavicola. Qui è abbastanza rilevabile un movimento da dietro in avanti poichè la porzione clavicolare dell'a. succlavia tende a portarsi in un piano più superficiale di quello in cui giacciono i fascicoli del plesso brachiale nel mentre per lo spostamento laterale tende a coprirli.

Il punto più elevato dell'arco, che corrisponde al margine scalenico mediale, non subisce un forte spostamento verso l'alto. Misurando sul margine scalenico detto, esso viene a trovarsi:

a destra cm. 3 al disopra della clavicola;

a sinistra cm. 3.50-2.75 al disopra della clavicola.

Ciò sta in rapporto col fatto che l'arco dell'a. succlavia non giace proprio sull'apice della cupola pleurica, ma piuttosto sulla superficie anteriore di questa, per la qual cosa nel sollevarsi della cupola pleurica l'arteria tende a scivolare in basso.

Inoltre l'a. mammaria interna impedisce un eccessivo sollevamento dell'arco tendendosi e tirandolo così in basso.

Riassumendo dunque, l'arco si eleva di poco, ma i suoi estremi vengono così distanziati che il grado di curvatura diminuisce sensibilmente.

4. I rami collaterali dell'a. succlavia risentono poco del movimento espansivo della cupola pleurica per ciò che si riferisce alla loro posizione e rapporti.

Il breve innalzamento dell'arco dell'a. succlavia tende l'a. mammaria interna mentre rende flessuosa la porzione scoperta dell'a. vertebrale.

Uno spostamento più cospicuo viene subito dall'a. tiroidea inferiore. La porzione ascendente di questa arteria si fa un po' flessuosa, mentre nella posizione di

riposo dell'apice polmonare è diritta o quasi. Inoltre il punto in cui l'a. si piega per divenire orizzontale si porta in alto fino a raggiungere o quasi il livello del tubercolo carotico.

5. La vena succlavia mantiene la sua posizione, cioè il movimento espansivo della cupola pleurica per nulla influisce su di essa data la sua fissazione alla clavicola mediante le espansioni della *fascia colli media*.

Queste sono le modificazioni che ho osservato in seguito allo speciale trattamento suddetto. Ho voluto poi controllare questi dati in un altro cadavere nel quale, dopo avere tamponato la laringe, ho fatto la preparazione della regione, Quindi, rilevata la posizione degli organi nello stato di riposo della cupola pleurica ho insufflato aria nel modo detto sopra: i risultati furono pienamente concordi con quelli sopra esposti.

Da quanto ho detto resta dunque stabilito che il movimento espansivo della cupola pleurica produce delle modificazioni importanti le quali tutte stanno in rapporto colla modificazione del grado di curvatura che si produce nell'arco dell'a. succlavia.

Di modo che, riferendomi a quanto deve avvenire nel vivo per la ritmica funzione polmonare, posso stabilire che in seguito al ritmico espandersi e rilasciarsi dell'apice polmonare l'arco dell'a. succlavia subisce alternative di diminuzione e di aumento di curvatura dalle quali derivano considerevoli modificazioni dei rapporti fra gli organi del *trigonum supraclaviculare.*

Ciò che deve avvenire nella inspirazione forzata può essere riassunto così:

1. A destra compare il tronco arterioso brachio-cefalico nella regione del giugulo.

2. A sinistra l'estremo mediale dell'arco viene spinto sulla superficie laterale della trachea per cui il n. vago prima mediale all'arteria la viene ad incrociare ventralmente.

3. D'ambo i lati la *pars clávicularis* dell'a. succlavia diventa più ampia e più evidente, mentre tende a coprire la porzione sopraclavicolare del plesso brachiale. Il punto di unione fra le porzioni ascendente e orizzontale dell'a. tiroidea inferiore si innalza fin quasi a livello del tubercolo carotico.

Da quanto finora sono venuto esponendo risulta che le variazioni del grado di curvatura dell'arco dell'a. succlavia sono strettamente legate alla posizione che occupa nel collo l'apice polmonare sul quale scorre l' a. succlavia. Inoltre ho dimostrato che l'avvicendarsi delle espansioni e dei rilasciamenti respiratori del polmone importa una alternativa di diminuzioni e di aumenti nel grado di curvatura e conseguenti variazioni dei rapporti fra gli organi della regione.

Ora mi propongo di studiare la morfologia e la topografia dell' a. succlavia in un periodo dello sviluppo nel quale, mancando la funzione del polmone, questo viscere si trova in stato di atelettasia: mi propongo cioè di studiare l'a. succlavia fetale per stabilire:

1. Quanto si solleva nel collo l'apice polmonare e conseguentemente l'a. succlavia.

2. Se esista o no un arco dell'a. succlavia e conseguentemente l'istmo e la legge di variazione dello spessore delle pareti nei singoli quadranti.

3. Se la conformazione dell'a. succlavia importa qualche variazione nel decorso di qualche importante ramo collaterale.

Ho esaminato 5 feti pressochè a termine e i risultati che ora espongo furono eguali in ogni singolo soggetto.

Il polmone fetale è tutto rinchiuso nella gabbia toracica: l'apice è nascosto dietro la clavicola, arrivando solo a livello della apertura toracica superiore.

L'a. succlavia poggia d'ambo i lati sull' apice polmonare e giace subito dietro alla vena omonima, che la nasconde completamente a chi osservi l' apertura toracica superiore in senso antero-posteriore dopo avere disarticolato dallo sterno la clavicola e asportato di questo osso i due terzi mediali.

L' a. succlavia si trova cioè a livello dell' apertura toracica superiore, sorpassandola solo in corrispondenza della sua porzione scalenica dove, com'è noto, passa fra i due scaleni sulla prima costa. Conseguentemente la base del *trigonum subclaviae* è libera degli organi che nell' adulto stanno ad occuparla, estendendosi verso l'alto per circa un terzo dell'altezza del trigono stesso.

Il punto più alto dell'a. succlavia verso il collo non si trova in corrispondenza del margine mediale del m. scaleno anteriore, ma più lateralmente e cioè nel tratto scalenico dove l'arteria passa sulla prima costa.

Non esiste perciò un arco dell'arteria succlavia.

Questa infatti scorre diritta verso l'esterno e solo leggermente inarcata portandosi un po' dal basso in alto per arrivare sulla superficie superiore della prima costa.

La mancanza di questo arco sta senza dubbio in rapporto coll'atelettasia del polmone e induce a pensare che l'arco stesso sia una formazione strettamente legata alla funzione polmonare.

Infatti è coll'attuarsi di questa funzione che l'apice polmonare si espande nel collo e innalza l'a. succlavia producendovi l'arco che siamo soliti osservare negli individui adulti.

In altri termini il grado di curvatura dell'a. succlavia è nullo nel feto, quando il polmone è atelettasico, quindi coll'attuarsi della funzione polmonare assume dei valori variabili entro limiti più o meno ampi rappresentati dai valori massimi e minimi corrispondenti alle fasi di inspirazione e di espirazione forzata.

Allo scopo di indagare se l'a. succlavia presentasse o no un istmo ho seguìto il metodo esposto i cui risultati mi conducono ad escludere la esistenza di qualunque restringimento del calibro dell'arteria. Il diametro dell' a. succlavia era diminuito nella porzione scalenica e clavicolare, ma tale diminuzione era in rapporto col fatto che l'arteria nella porzione toracica emette la maggior parte delle sue collaterali. Difatti la diminuzione era uniforme o leggermente progressiva lungo i tratti scalenico e clavicolare.

La media della superficie di sezione nelle tre porzioni dell' arteria era la seguente:

Prima dei rami.	mmq.	12.50
Tratto scalenico	»	7.05
Tratto clavicolare.	»	4.50

L'istmo dunque non esiste nella succlavia fetale ed è una formazione anch'essa legata all'attuarsi della funzione polmonare in quanto questa è la causa della formazione dell'arco.

Infatti mancando il decorso arcuato manca la contrazione della vena liquida che è, come vedemmo, la ragione unica e sufficiente della formazione dell'istmo.

Per vedere le variazioni dello spessore delle pareti vascolari ho adoperato il metodo già esposto opportunamente modificato. Infatti, dato il piccolo calibro delle arterie succlavie fetali, sarebbe stato impossibile introdurre in esse la midolla di sambuco e quindi fare le sezioni col rasoio. Ho preferito perciò fare indurire i pezzi in alcool, quindi includerli in paraffina e fare le sezioni al microtomo.

Certamente una misura fatta su pezzi fissati e inclusi dà valori differenti dai reali; però la variazione dello spessore portata dalla fissazione e inclusione si fa su tutti i punti della parete e quindi le conclusioni, basate sui raffronti fra i singoli valori, sono sempre attendibili poichè esse germinano dalle differenze fra i valori e non dai valori assoluti.

Ecco nel seguente specchietto lo spessore trovato:

Spessore delle pareti dell'A. succlavia fetale.

(Valori medi).

Microscopio Zeiss . . . . . . obbiettivo AA . . . . oculare micrometrico N. 3.

Misure in micron.

		Destra quadranti				Sinistra quadranti			
		inf.	ant.	post.	sup.	inf.	ant.	post.	sup.
1.	Prima dei rami	510	442	476	425	215	215	232	198
	Tratto scalenico	340	340	340	306	340	306	272	340
	Tratto clavicolare	374	340	357	325	357	323	349	340
2.	Prima dei rami	215	232	198	215	340	289	374	357
	Tratto scalenico	232	3 6	198	289	374	306	391	346
	Tratto clavicolare	340	215	35	328	215	232	289	306

Da questo specchietto si vede che i valori variano entro limiti assai ristretti per ogni singola sezione misurata e che non esiste una determinata legge di variazione quale fu da me trovata nelle succlavie degli adulti.

Lo spessore della parete dell'a. succlavia fetale è dunque nei singoli quadranti sensibilmente eguale per ogni sezione. Ciò dipende dalla mancanza del decorso arcuato e conferma l'opinione genetica da me espressa sulla legge di variazione sopra enunciata.

Infine la mancanza dell'arco dell' a. succlavia nei feti si accompagna ad una maggiore lunghezza della porzione scoperta dell'a. vertebrale e, quello che più importa, ad uno speciale decorso dell'a. tiroidea inferiore assai differente da quello degli adulti.

Infatti l' a. tiroidea inferiore nei feti non può essere distinta nelle sue due porzioni (ascendente e orizzontale), come si fa per quella degli adulti, poichè essa, nascendo dal tronco principale isolata o da un tronco comune un po' medialmente al margine mediale scalenico, scorre diritta verso l'alto e dall'esterno verso l'interno dal terzo inferiore del lato esterno del *trigonum subclaviae* al terzo superiore del lato interno di questo per scomparire dietro la ghiandola cui è destinata.

Non è improbabile che tale decorso stia in rapporto colla mancanza dell' arco dell'arteria succlavia, poichè è logico ammettere che col formarsi di questo l'arteria tiroidea inferiore formi il gomito che distingue le sue due porzioni ascendente e orizzontale nonchè le flessuosità che si osservano nella detta porzione orizzontale.

Perciò anche la speciale configurazione dell' arteria tiroidea inferiore degli adulti starebbe in rapporto coll'attuazione della funzione polmonare.

Concludendo dunque quest'ultima parte del mio lavoro:

1. L'a. succlavia fetale non forma un arco in quanto si adagia sull'apice polmonare, che per l' atelettasia non è espanso nel collo arrivando appena a livello dell'apertura toracica superiore. Essa ha cioè un grado di curvatura nullo.

2. Conseguentemente non esiste l' istmo della succlavia, nè lo spessore delle pareti dell'arteria subisce la legge di variazione vista per gli adulti, essendo esso pressochè eguale nei singoli quadranti delle diverse sezioni.

3. Per la mancanza dell'arco della succlavia la porzione scoperta dell'a. vertebrale è relativamente più lunga di quella degli adulti e l' a. tiroidea inferiore è diritta e non distinta, come negli adulti, nelle sue due porzioni ascendente e orizzontale.

IV.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. R. ALESSANDRI

Ricerche sperimentali sulle variazioni della funzionalità renale, dopo la legatura dell'arteria e della vena emulgente

per il dott. SERTORIO MARINACCI.
Assistente Medico Chirurgo negli Ospedali di Roma.

Dalla clinica e dall'anatomia patologica sappiamo che si può avere iperemia venosa del rene per cause locali o per cause generali; per aumento della pressione addominale dovuto a tumore o a gravidanza, per occlusione trombotica della vena renale o dei suoi rami; quando la vena renale è occlusa totalmente si ha nel rene edema emorragia tanto nel tessuto interstiziale che nel tessuto parenchimatoso; segue rigonfiamento torbido, degenerazione grassa necrosi degli epitelî; il rene appare ingrossato di colorito rosso nerastro, l'orina contiene sangue, cilindri, epiteli, albumina; si sono anche osservati casi di occlusione dell'arteria renale e dei suoi

rami; l'occlusione di tutto il tronco dell'arteria renale determina l'atrofia del rene; il rene appare pallido, raggrinzato, molto ridotto di grandezza: gli stessi reperti, come dirò, si sono avuti nella legatura sperimentale negli animali dei vasi renali. Ricorderò un caso di occlusione dell'arteria renale nell'uomo osservato dal professore Alessandri; l'esame istologico del rene dimostrò che mentre in alcuni tratti, i gravi disturbi dovuti al soppresso circolo arterioso sono progressivi e conducono alla necrosi, in altri vengono compensati dallo sviluppo della circolazione collaterale arteriosa. Più spesso nelle autopsie è stata osservata l'occlusione embolica o trombotica di singoli rami dell'arteria renale; Litten e Conhein sostengono che l'arteria renale, nell'interno del rene rappresenti il tipo dell'arteria terminale, poichè le sue branche non hanno anastomosi arteriose ma semplicemente anastomosi capillari; il territorio renale privato della sua circolazione soggiace a necrosi, gli epitelî degenerano, calcificano, si ha la formazione dell'infarto di forma triangolare, rettangolare e di consistenza dura. Ricerche sperimentali sulla legatura dei vasi dell'ilo renale, sono state eseguite dallo Schultz che notò dopo la legatura dell'arteria il verificarsi di processi regressivi, dal Cohn, che legò nei consigli l'arteria renale e osservò il prodursi dell'iperemia, dell'emorragia, dell'infiammazione, dal Blessig che notò dopo la legatura dell'arteria renale lo svolgersi di processi diversi: iperemia, emorragia, infiammazione, rammollimento, calcificazione; dal Talma d'Utrech che studiò la formazione dell'infarto, dal Foà, dal Rattone che ottennero un'infarto necrobiotico con la legatura di un ramo dell'arteria renale; il Buchwald e il Litten praticarono la legatura della vena renale e videro che il rene diveniva rosso isperemico con produzione di edema e di emorragie entro la capsula e sulla superficie renale; essi notarono che solo verso il sesto giorno il rene comincia a diminuire; verso il quarantesimo giorno si trova già sviluppata la circolazione collaterale; secondo Litten il rene non si ristabilisce mai completamente, in generale si ha atrofia accompagnata da disturbi nutritizi; sui primi giorni la secrezione renale è albuminosa e sanguinolenta.

L' Alessandri ha eseguito tre serie di ricerche: in una prima serie ha praticato nei cani la legatura della vena renale; egli ha notato in primo tempo il verificarsi di fenomeni congestivi che alterano la nutrizione degli elementi epiteliali e impediscono l'eliminazione dell'orina secreta, cessati poi i fenomeni congestivi di questo primo periodo si ristabilisce gradualmente la circolazione renale a carico delle vene capsulari, delle lombari, delle vene dell'uretere; con lo stabilirsi del circolo collaterale si ha nella maggioranza dei casi la *restitutio ad integrum* che permette qualche volta di sopprimere il rene sano.

In una seconda serie di ricerche l'Alessandri praticò la legatura dell'arteria renale, notò il verificarsi di fenomeni anemici e lo stabilirsi graduale di un circolo collaterale a carico delle capsulari, delle surrenali delle arterie dell'uretere; in secondo tempo praticò l'estirpazione del rene sano ma gli animali non sopravvissero.

In una terza serie di ricerche l'Alessandri praticò la legatura simultanea dell'arteria e della vena; tale operazione è incompatibile con la vita e con la funzione degli elementi epiteliali del rene; le collaterali possono evitare una necrosi rapida ma si stabilisce una cirrosi progressiva che stringe i canalicoli e i glomeruli.

Castaigne e F. Rathery praticando la legatura unilaterale dell'arteria renale videro che quest'operazione è più dannosa della nefrectomia, poichè ebbero una mortalità maggiore negli animali operati di legatura dell'arteria renale che in quelli operati di nefrectomia; essi studiarono le lesioni che si producono nel rene opposto a quello a cui si pratica la legatura dell'arteria; videro il prodursi di degenerazioni protoplasmatiche, i nuclei diventano vescicolari, gli endotelî vasali proliferano; le lesioni che si producono nel rene opposto sono la causa della morte degli animali. L'Anzillotti ha eseguito ricerche sperimentali studiando le modificazioni indotte nel rene opposto dalla legatura unilaterale dell'uretere, dell'arteria, della nefrectomia unilaterale; egli non ha mai riscontrato albuminuria, ha notato lieve diminuzione di orina nei due primi giorni, quindi quantità normale di orina. Egli afferma che dopo trenta giorni le gravi alterazioni istologiche sono scomparse e il rene è tornato allo stato normale; viene alla conclusione che dopo tali interventi si generano delle autonefrotossine che determinano alterazioni nell'altro rene; nel caso poi di legatura dell'arteria renale si aggiungono i prodotti tossici del rene in necrosi. Il Jungano ha studiato le lesioni istologiche che si producono nei reni dopo la legatura dei vasi renali, egli ha notato dopo ventiquattro ore dalla legatura unilaterale dei vasi renali la necrosi completa dell'epitelio secretore; segue poi un processo di nefrite interstiziale, un'infiltrazione calcarea; la secrezione orinaria può sospendersi anche per quarantotto ore; il Jungano viene alla conclusione che è meglio in caso di lesione dei vasi renali, praticare la nefrectomia poichè nel rene in preda a nefrite interstiziale si sviluppano sostanze nocive per l'organismo intero. Ricerche sperimentali hanno messo in evidenza l'azione tossica di pezzi di rene trapiantati nel peritoneo; ancor più nociva è *l'azione di reni* malati che oltre a mettere in circolo sostanze tossiche hanno azione emolitica, e l'effetto è ancora peggiore per la diminuita resistenza organica, in caso di emorraggia il Jungano ha visto che dopo la legatura dell'arteria renale non si ha *restitutio ad integrum*, i prodotti di necrosi passano in circolo e producono alterazioni generali perciò in caso di lesione dell'arteria renale è meglio praticare la nefrectomia. Dopo la legatura della vena renale ha ottenut risultati negativi nella maggioranza dei casi, mediocre nella minoranza dei casi; il Jungano non ha notato uno sviluppo adeguato di collaterali e perciò ritiene che anche in caso di lesione della vena renale sia meglio praticare la nefrectomia, anche per eliminare l'azione tossica del tessuto renale in via di necrosi, nell'uomo si è ottenuto qualche risultato positivo in caso di trombosi della vena renale poichè le collaterali lentamente si sono sviluppate. R. Giani ha praticato la legatura dei vasi dell'ilo renale; dopo la legatura dell'arteria renale ha notato ematuria, albuminuria; l'albuminuria scompare fra il trentesimo e il quarantesimo giorno; il rene aumentato di volume, congesto, cianotico subito dopo la legatura, ben presto diminuisce di volume e si atrofizza; in primo tempo prevalgono i fenomeni di stasi per la mancata *vis a tergo* e si hanno le comuni alterazioni di carattere regressivo per la brusca soppressione dell'afflusso sanguigno; in un secondo periodo si ha l' infarto anemico, in terzo periodo proliferazione connettivale attivissima; le collaterali solo in qualche punto possono ristabilire la circolazione completa portando alla *restitutio ad integrum*. Dopo la legatura della vena renale ha notato in un primo periodo

fenomeni gravi di stasi, disturbi nutritivi gravi del parenchima e a volte necrosi irreparabile; si ha quindi lo sviluppo della circolazione collaterale che riesce ora più ora meno, ora completamente a ristabilire lo scarico del sangue venoso; il parenchima renale resiste al grave disturbo circolatorio e si ha relativamente presto *restitutio ad integrum.*

Dopo la legatura dell'arteria e della vena il Giani ha notato anuria e morte al massimo in decima giornata; la morte è prodotta dal riassorbimento di sostanze tossiche derivanti dalla necrobiosi dell'organo; con tale intervento s'interrompe la funzione e la vita dell'organo secernente; il circolo collaterale può nutrire il connettivo e permettere di proliferare. Il Beddard ha osservato come non sia possibile la circolazione collaterale quando l'arteria renale sia tutta legata; quando però la legatura non interessa tutti i rami dell'arteria restano integri alcuni glomeruli; le ricerche del Beddard sono una conferma di quelle del Nussbaum. Ignatowski ha notato dopo la legatura dell'arteria renale fenomeni d'intossicazione dovuti al passaggio nel sangue della vena renale dei prodotti asettici provenienti dall' autolisi del rene necrosato; dopo la legatura della vena ha notato ematuria abbondante, a volte anuria passeggera. Pawliky ha studiato le alterazioni che si producono nel rene dopo la legatura della vena renale; esse consistono nella perdita dei nuclei degli epitelî e in alterazioni protoplasmatiche, se si riapre la circolazione tali alterazioni a volte regrediscono, a volte permangono, progrediscono e portano alla desquamazione epiteliali alla calcificazione. Bierry e Feulliée, dopo la legatura dell'arteria o della vena di breve durata hanno riscontrato alterazioni non solo dal lato della legatura ma anche dal lato lasciato libero; le alterazioni consistono in necrosi da coagulazione e vacuolizzazione del protoplasma dei tubuli; è una vera autolisi asettica nel vivo: si notano anche fenomeni di picnosi dei nuclei.

Risulta da ricerche sperimentali che si può modificare l'intensità della secrezione urinaria perturbando le condizioni normali della circolazione sanguigna intrarenale; risulta dagli esperimenti del Meyer, del Frerichs, del Ludwig, che basta comprimere o legare la vena emulgente per determinare subito una diminuzione o un arresto della secrezione urinaria; dopo la legatura dell'arteria renale si osserva anche un arresto o una cessazione temporanea o durevole della secrezione renale; se dopo la chiusura di breve durata si ristabilisce il circolo renale, la secrezione non si ripristina subito, ma dopo un certo periodo di tempo; l'Overbeck ha osservato che dopo la chiusura dell'arteria renale della durata di un minuto e mezzo la secrezione torna dopo tre quarti d'ora, l'orina prima è scarsa e contieue molta albumina, in seguito cresce la quantità di orina, mentre l'albumina va diminuendo e in fine l'orina riacquista gradatamente la costituzione normale La causa di queste alterazioni si deve riscontrare nell'asfissia degli elementi vivi del glomerulo indotta dalle pertubazioni del circolo. L'Achard e il Loefer studiando lo stato del sangue dopo la legatura del peduncolo renale, trovarono una maggior concentrazione nel sangue specie del cloruro di sodio, nel medesimo tempo una maggior quantità di acqua e per conseguenza una ipoglobulia e un'ipoalbuminosa relative, perciò l'ipertonia del sangue coesiste con l'idremia e l'ipoglobulia, l'ipoalbuminosa; questi stessi autori saggiando l'effetto delle soluzioni saline dopo la legatura del peduncolo renale notarono che

le soluzioni isotoniche e ipotoniche non producono modificazioni nel sangue, le soluzioni ipertoniche determinano un aumento della proporzione d'acqua contenuta nel sangue, e della quantità d'acqua esalata dai polmoni.

Dopo la scoverta di Bernard che le glandole fornite di condotto escretore posavere una secrezione interna i prodotti della quale si riversano nel sangue, Brow-Sequard dimostrò l'esistenza della secrezione interna del rene valendosi di sue serie di prove sperimentali: notò in primo luogo che l'anuria dovuta a lesione renale permette una sopravvivenza più lunga che l'anuria prodotta da doppia nefrectomia; ne concluse che la sopravvivenza minore in caso di doppia nefrectomia era dovuta alla soppressione simultanea delle due funzioni interna ed esterna del rene; un'altra prova della esistenza della secrezione interna del rene la trasse dall'osservazione della diversa sopravvivenza degli animali della medesima specie quando si estirpano loro i due reni e quando invece si pratica la legatura dei due ureteri; egli vide che gli animali nefrectomizzati da ambo i lati hanno una sopravvivenza minore degli animali ai quali si pratica la legatura degli ureteri; nel primo caso infatti si elimina la secrezione esterna e l'interna del rene; nel secondo caso invece si viene a eliminare solo la secrezione esterna, mentre seguita a versarsi nel sangue il prodotto della secrezione interna protettiva.

Il Vitzon notò la diversa sopravvivenza fra gli animali ai quali praticava la doppia nefrectomia e gli animali nei quali alla doppia nefrectomia faceva seguire l'iniezione giornaliera di dieci o venti centimetri cubici di succo renale diluito; mentre gli animali operati di doppia nefrectomia morirono tutti con fenomeni uremici, gli aninali nefrectomizzati da ambo i lati ma nei quali si praticava l'iniezione giornaliera di succo renale, sopravvivevano più a lungo, un tempo variabile dalle quarantotto ore ai tre giorni in media; la secrezione interna del rene agisce per mezzo di prodotti antitossici che neutralizzano le tossine che si formano e si accumulano nel sangue nel metabolismo generale dell'organismo.

Si son fatte anche delle ricerche per vedere se esistano delle citotossine renali; il Metchnikoff ha dato il nome di citotossine a veleni di origine cellulare aventi una tossicità elettiva specifica in qualche modo per le cellule onde esse traggono origine. Albarran e Bernard hanno fatto delle ricerche sperimentali per vedere se esistono delle citotossine renali o nefrolisine; essi hanno fatto i seguenti esperimenti: 1° hanno iniettato in un animale una sostanza renale proveniente da un animale della stessa o d'altra specie; 2° hanno iniettato in un animale di specie *A* il siero sanguigno proveniente da un animale di specie *B* inoculato esso stesso con la sostanza renale di un animale di specie *A*; 3° hanno legato l'uretere ciò che produce il riassorbimento della sostanza renale e conferisce al sangue proprietà nefrotossiche. La nozione più chiara che emerge dai fatti riferiti da Albarran e Bernard è la tossicità elevata del parenchima renale; però essi non possono concludere per la esistenza di citotossine di origine renale e di attività specifica per la cellula renale, poichè nei loro esperimenti non hanno riscontrato nei reni lesioni la cui costanza, carattere, elettività, estensione, possano rendere evidente l'azione specifica sulla cellula renale.

Ricerche sperimentali.

Mi son proposto di studiare in questo lavoro sperimentale a quali variazioni sia soggetta la funzione renale quando si pratichi la legatura di una delle arterie o delle vene renali, separatamente, e quando si pratichi in un rene contemporaneamente la legatura dell'arteria e della vena. Ho eseguito quattordici esperimenti sempre sui cani, così divisi: in cinque, legatura unilaterale della vena; in cinque legatura unilaterale dell'arteria; in quattro legatura unilaterale simultanea dell'arteria e della vena. Gli animali erano tenuti in gabbie dalle quali si poteva raccogliere in un recipiente sottostante tutta l'orina delle ventiquattro ore; il vitto tanto prima che dopo l'operazione fu conservato uniforme. Nel praticare l'operazione ho seguito sempre la via addominale per non alterare e distruggere i vasi collaterali che dovevano provvedere al circolo di compenso; gli animali erano operati con asepsi rigorosa; due soli cani sono morti una settimana dopo l'operazione, gli altri sono tutti vissuti lungamente; ho ottenuto quasi sempre la guarigione per prima intenzione della ferita operatoria. Mi son servito sempre della morfina per iniezione sottocutanea come analgesico durante l'operazione, iniettandola alla dose di un centigramma per ogni chilogramma del peso; dell'animale non ho mai adoperato il cloroformio per i suoi dannosi effetti sul parenchima renale.

Per ogni esperimento prima di cominciare l'analisi delle urine tenevo gli animali in gabbia per vari giorni affinchè essi si abituassero a star così rinchiusi poichè avevo notato che nei primi giorni i cani presentavano oliguria, e a volte anuria anche per ventiquattro ore; ho cercato insomma di ovviare a tutte quelle cause che avessero potuto influenzare e alterare l'esattezza dei risultati. Prima dell'operazione dopo aver eseguito per tre o quattro giorni l'analisi completa delle orine facevo una media dei risultati per poter fare il confronto con i risultati ottenuti dopo la operazione e studiare così le variazioni della funzionalità renale. Dopo l'operazione nella prima settimana facevo l'analisi delle orine quasi ogni giorno, nella seconda settimana a giorni alterni, nella terza settimana ogni tre giorni; dopo trascorsi un mese e mezzo, due mesi dall'operazione tornavo di nuovo ad esaminare la funzione renale.

In queste analisi giornaliere facevo le seguenti ricerche: quantità, reazione, densità, albumina, muco-pus, zucchero, sangue; urea, cloruri, fosfati, solfati, Δ, sedimento; moltiplicando il Δ per la quantità ottenevo la diuresi molecolare.

Per la ricerca quantitativa dell'urea mi son servito del metodo gassometrico con l'ipobromito di sodio; per la ricerca quantitativa dei cloruri mi son servito del metodo di Volhard-Salkowschi; per la ricerca quantitativa dei fosfati mi son servito del metodo di Neubauer; per la ricerca dei solfati mi son servito di una soluzione di cloruro di bario secondo il metodo di Andrews. Ho fatto sempre la crioscopia delle orine che ci dà un'idea sommaria dell'attività secretoria renale; e moltiplicando il punto di congelazione delle orine per il volume dell'orina emessa si ha il valore della valenza cioè la diuresi molecolare.

Riporterò i quadri dei singoli esperimenti, facendo ad essi seguire delle brevi note.

Non pubblico per brevità le tabelle esprimenti la media dei risultati delle singole settimane.

PRIMA SERIE DI ESPERIMENTI. - **Legatura unilaterale della vena emulgente.**

ESPERIMENTO I. - *Legatura della vena renale di destra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell'operazione					Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 7 gennaio)		
	Dicembre 1909		Gennaio 1910			I settimana		
	29-30	30-31	2-3	3-4	4-5	gennaio 7-8	8-9	9-10
Quantità	520 cmc.	700	220	825	290	300	175	260
Delta	1.43	1.25	1.29	1.17	0.79	1.01	1.22	1.28
Diuresi molecolare	74,360	87,500	38,380	96,525	22,910	30,300	21,350	33,280
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1025 a 15°	1018	1019	1015	..	1021	1021	1019
Albumina	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	presente	presente	presente
Muco-pus	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	12.810 $^0/_{00}$	6.405	10.248	7.686	6.405	16.653	23.058	12.810
Cloruri	9.58 $^0/_{00}$	11.41	8.74	10.82	5.43	15.48	2.12	8.40
Fosfati	2.28 $^0/_{00}$	2.52	5.36	2.34	2.00	2.86	4.70	2.82
Solfati	2.20 $^0/_{00}$	2.00	4.00	1.17	0.79	3.20	3.00	2.40
Sedimento	urati	..	urati	..	..	emazie epiteli	..	emazie epiteli

Segue ESPERIMENTO I. - *Legatura della vena renale di destra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 7 gennaio)							
	Segue I settimana				II settimana			III settim.
	gennaio 10-11	11-12	12-13	13-14	15-16	17-18	19-20	25-26
Quantità	540	150	150	340	540	620	150	825
Delta	1.72	0.91	1.62	1.28	2.42	1.44	1.32	1.34
Diuresi molecolare	92,280	13,650	24,300	43,520	130,680	89,290	19,800	110,570
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1014	1017	1025	1020	1020	1025	1016	1016
Albumina	presente	presente	presente	presente	tracce	tracce	tracce	tracce
Muco-pus	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	6.405	7	15	10	23.058	9.967	16.653	6
Cloruri	7.98	5.60	7.82	1204	10.98	13.72	11.20	14.38
Fosfati	4.22	3.54	3.46	1.94	4.04	2.06	4.26	6.58
Solfati	2.80	3.20	2.00	3.00	3.00	2.20	3.00	4.00
Sedimento	..	emazie epiteli	..	..	..	..	..	..

Segue PRIMA SERIE DI ESPERIMENTI. - **Legatura unilaterale della vena emulgente.**

Segue ESPERIMENTO I. - *Legatura della vena renale di destra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Dopo 8 settimane dall'operazione	Esami eseguiti dopo il secondo intervento						
	Marzo							
	6-7	11-12	14-15	15-16	17-18	18-19	19-20	20-21
Quantità	150	150	660	350	275	150	160	240
Delta	2.00	2.09	2.20	2.84	2.74	2.68	2.62	2.71
Diuresi molecolare	30,000	31,350	145,200	99,400	63,350	39,400	41,920	65,040
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1025	1027	1026	1047	1041	1036	1044	1041
Albumina	tracce	tracce	tracce	tracce	presente	presente	presente	presente
Muco-pus	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	6.405	12.810	20	51.240	24.339	17.934	25.620	20.496
Cloruri	13.80	10.40	10.58	2.80	13.44	14.18	15.30	14.18
Fosfati	1.96	3.76	3.12	6.78	3.76	3.28	4.70	5.16
Solfati	1.00	1.00	2.00	1.80	1.40	2.00	1.00	1.00
Sedimento	..	..	..	..	..	..	..	..

ESPERIMENTO II. - *Legatura della vena renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell'operazione			Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 18 gennaio)							
	Gennaio 1910			I settimana					II settimana		
	15-16	16-17	17-18	gennaio 18-20	20-21	21-23	23-24	24-25	28-29	29-30	febbraio 1-2
Quantità	225	125	180	150	64	140	170	60	125	200	200
Delta	2.01	2.11	2.76	2.77	2.47	2.77	2.66	2.66	1.14	2.39	2.39
Diuresi molecolare	45,225	25,375	69,680	41,550	15,808	37,800	45,220	15,960	14,250	47,800	47,800
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1037	1036	1025	1035	..	1045	1034	1043	1040	1034	1040
Albumina	tracce	tracce	tracce	presente	presente	presente	presente	presente	tracce	presente	tracce
Muco-pus	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	17.934	19.215	15.372	19.215	13.215	17.934	19.215	23	20.496	17.934	17.934
Cloruri	11.06	11.06	14.40	2.12	2.80	11.72	12.52	15.20	15.06	14.68	11.46
Fosfati	3.76	3.76	3.38	6.46	6.46	5.52	3.86	3.86	3.82	4.42	4.42
Solfati	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	2.00	2.00	2.00	2.00	1.00	1.00
Sedimento	negat.	..	negat.	emazie qualche epitelio	..	epiteli	..	..	qualche epitelio	..	..

Segue PRIMA SERIE DI ESPERIMENTI. - **Legatura unilaterale della vena emulgente.**

ESPERIMENTO III. - *Legatura della vena renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell'operazione				Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 15 novembre)			
	Novembre 1909				I settimana			
	10-11	11-12	12-13	13-14	novembre 15-17	17-18	18-19	20-21
Quantità	120 cmc.	240	200	220	250	200	165	180
Delta	1.82	1.71	1.46	1.46	1.76	1.70	1.88	1.57
Diuresi molecolare	21,840	31,040	29,200	32,120	44,000	34,000	30,020	28,260
Reazione	acida	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1020 a 15°	1021	1017	1017	1025	1024	1025	1018
Albumina	tracce	tracce	tracce	assente	abbond.	abbond.	abbond.	in<quant.
Muco-pus	assente	assente	assente	id.	assente	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	9.934 ‰	10.248	9 ‰	11.529	16.653	15.372	23	16.653
Cloruri	8.92 ‰	13 16	12 94	14.24	1.48	8.88	13 76	11.56
Fosfati	5.12 ‰	5.98	1.12	5.98	8.46	7.52	6.94	5.64
Solfati	2.00 ‰	2.00	1.80	1.00	1.20	1.20	2.00	1.00
Sedimento	negativo	..	negativo	..	..	..	..	..

Segue ESPERIMENTO III. - *Legatura della vena renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 15 novembre)					Dopo due mesi dall'operazione	
	II settimana			III settimana		Gennaio 1910	
	novembre 25-26	26-27	27-28	dicembre 5-6	6-7	18-19	20-21
Quantità	140	250	200	160	150	175	160
Delta	1.94	2.16	2.30	2.16	2.19	1.32	1.47
Diuresi molecolare	27,160	64,000	46,000	34,560	32,890	23,100	23,520
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	acida	acida
Densità	1022	1022	1026	1028	1027	1095	1017
Albumina	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce
Muco-pus	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	21	14.091	19	15.372	28	19	15
Cloruri	12.66	14.96	14.24	13.76	14.06	3.56	7.12
Fosfati	4.02	4.02	7.22	9.40	3.96	4.70	3.92
Solfati	3.00	2.00	2.00	1.00	2.00	1.00	1.00
Sedimento	..	..	..	..	..	..	..

Segue PRIMA SERIE DI ESPERIMENTI. - **Legatura unilaterale della vena emulgente.**

ESPERIMENTO IV. - *Legatura della vena renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell'operazione				Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 15 novembre)		
	Novembre 1909				I settimana		
	10-11	11-12	12-13	13-14	novembre 15-17	17-18	18-19
Quantità	120 cmc.	350	300	450	250	110	180
Delta	1.98	1.48	1.59	1.26	1.35	2.30	1.12
Diuresi molecolare	23,760	51,800	47,700	56,700	33,750	25,300	10,160
Reazione	acida	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1036 a 15°	1020	1014	1015	1027	1038	1037
Albumina	tracce	tracce	presente	assente	abbond.	abbond.	presente
Muco-pus	assente	assente	assente	id.	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	19.215 ‰	10.248	7.686	7.686	12.810	24	23
Cloruri	15.96 ‰	13.86	12.52	12.78	0.96	5.34	12.14
Fosfati	8.54 ‰	6.46	5.98	4.26	7.52	9.40	7.04
Solfati	1.00 ‰	2.00	1.00	2.00	1.00	1.00	1.00
Sedimento	negativo	..	..	..	..	..	..

Segue ESPERIMENTO IV. - *Legatura della vena renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 15 novembre)					
	Segue I settimana	II settimana			III settimana	
	novembre 20-21	24-25	25-26	27-28	dicembre 4-5	5-6
Quantità	60	160	300	200	150	240
Delta	1.56	2.30	2.24	1.93	219	2.16
Diuresi molecolare	9,360	36,800	67,200	39,600	32,890	51,840
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1020	1035	1025	1024	1035	1035
Albumina	presente	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce
Muco-pus	assente	assente	assente	assente	assente	assente
Succhero	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id
Urea	20.496	23.058	20	15	25.620	17.934
Cloruri	4.00	7.98	15.78	15.80	12.20	15
Fosfati	5.12	6.92	7.20	7.22	8.46	9.40
Solfati	1.00	2.00	1.00	3.00	1.00	1.00
Sedimento	..	..	..	..	..	..

Segue PRIMA SERIE DI ESPERIMENTI. - **Legatura unilaterale della vena emulgente.**

ESPERIMENTO V. - *Legatura della vena renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell'operazione			Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 29 novembre)		
	Novembre 1909			I settimana		
	21-22	22-23	23-24	29-1	dicembre 1-2	2-3
Quantità	150 cmc.	170	120	210	70	200
Delta	2.13	2.30	2.32	1.08	1.27	1.97
Diuresi molecolare	31,950	39,100	27,840	22,680	8,890	39,400
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	acida	acida	acida
Densità	1025	1044	1028	1020	1019	1026
Albumina	assente	assente	assente	presente	presente	presente
Muco-pus	id.	id.	id.	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	tracce	id.	id
Urea	20 ‰	29.463	15	19	16.653	20.496
Cloruri	14.32 ‰	15.78	15.78	4.74	4.68	9.02
Fosfati	7.12 ‰	8.60	5.58	6.20	7.24	5.98
Solfati	2.00 ‰	1.00	2.00	1.60	1.40	1.00

Segue ESPERIMENTO V. - *Legatura della vena renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 29 novembre)					
	Segue I settimana	II settimana			III settimana	
	dicembre 4-5	7-8	10-11	11-12	18-19	20-21
Quantità	100	175	170	90	230	250
Delta	1.36	1.37	1.94	2.07	0.87	1.82
Diuresi molecolare	13,600	23,975	28,980	18,630	20,010	45,500
Reazione	acida	acida	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1020	1017	1022	1022	1020	1022
Albumina	tracce	tracce	assente	assente	assente	assente
Muco-pus	assente	assente	id	id.	id.	id.
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	17.934	11	25.620	23.098	15.372	19.215
Cloruri	7.52	14.24	14.14	11.10	12.12	10.58
Fosfati	5.64	3.90	3.60	5.06	5.70	5.70
Solfati	1.40	1.00	1.40	2.00	1.00	1.00

Esperimento I. — *Legatura della vena renale.*

Cane del peso di 7 chili. Fu operato il 7 gennaio; seguendo la via addominale fu praticata la legatura della vena emulgente di destra; si ebbe oliguria nelle prime 24 ore. In questo esperimento come negli altri eseguiti di legatura dell'arteria e vena renale si è notato nei primi giorni un abbondante quantità di albumina che è andata poi progressivamente diminuendo. Il cane dopo un mese dall'operazione era aumentato di peso; dopo circa due mesi dalla prima operazione e precisamente il giorno 15 marzo, per via lombare fu praticata l'asportazione del rene sinistro, nel quale nel primo intervento non si era prodotta alcuna lesione. Fu trovato molto ingrandito e di un peso di 67 grammi, quasi il doppio del peso dell'altro rene che era di 34 grammi. In questo secondo intervento si è avuto anuria per oltre 24 ore; il cane è morto dopo una settimana dal secondo intervento, per essersi svolta la fasciatura e infettata la ferita. Il rene nel quale fu praticata la legatura della vena, come ho già detto, pesava 34 grammi; era di consistenza e colorito diverso a seconda che si esaminasse nella porzione superiore o nella porzione inferiore; nella porzione superiore presentava una consistenza normale, si notavano i vasi sanguigni molto sviluppati, la porzione inferiore era di consistenza dura sclerotica, di aspetto splendente, in una delle faccie si notava un colorito oscuro intenso. Alla superficie di sezione si osservava nella parte superiore una ipertrofia della sostanza corticale e midollare, nella porzione inferiore una riduzione della sostanza renale e dei punti di calcificazione.

L'esame microscopico è stato praticato soltanto in alcuni casi; scopo del mio presente lavoro è lo studio della funzione renale; mi riservo di fare uno studio istologico accurato dei reni nei quali ho praticato la legatura dei vasi, e vi accenno ora brevemente, tanto più che oggi si agitano delle questioni circa la tecnica da seguire per i preparati a fresco, o dopo fissazione dei tagli di tessuto renale; un esame microscopico rapido rivela in questo rene nella sostanza corticale alcuni glomeruli ben conservati, alcuni ipertrofici con la capsula dilatata; in corrispondenza dei glomeruli si osservano dèi vasi dilatati; in altri punti si osservano dei glomeruli obliterati; nella sostanza midollare si nota in alcuni tratti una proliferazione connettivale; in altri punti si osservano dei tubuli dilatati con epitelio di rivestimento in proliferazione. L'altro rene mostra le note istologiche dell'ipertrofia.

Analizzerò i risultati che si sono avuti in questo esperimento, trattando separatamente di quelli ottenuti dopo il primo intervento e di quelli ottenuti dopo il secondo.

Quantità. — Diminuisce dopo la prima settimana, la diminuzione si mantiene molto meno intensa nella seconda settimana; si ha poi un notevolissimo aumento nella terza e quinta settimana, e fra questi due aumenti si osserva di nuovo una diminuzione nella quarta settimana. Dopo circa due mesi dall'operazione, la quantità appare diminuita rispetto alla eliminazione che si aveva prima dell'intervento. Riassumendo si può dire che la quantità diminuita nella prima settimana dopo l'operazione riappare diminuita dopo circa due mesi dall'operazione, mentre nel periodo intermedio si ha una eliminazione molto intensa.

Delta. — Il valore medio è costantemente aumentato dopo l'operazione, il valore più alto si osserva nell'analisi eseguite dopo circa due mesi dall'operazione.

Diuresi molecolare. — Diminuisce nella prima settimana. aumenta nella seconda settimana, seguita ad aumentare nella terza settimana, e a questo limite elevato si mantiene anche due mesi dopo l'operazione.

Urea. — La quantità relativa si trova aumentata nella prima e seconda settimana, un aumento si trova ancora dopo due mesi dall'operazione; nel periodo intermedio si osserva una diminuzione notevole; il che ci dimostra che subito dopo l'operazione e dopo trascorsi due mesi si è eliminata un'urina più concentrata e meno abbondante. La quantità assoluta diminuita nella prima settimana, si trova aumentata nel rimanente periodo di osservazione, avendosi anche per l'urea una diminuzione nella quarta settimana.

Cloruri. — La quantità relativa, esclusa una lieve diminuzione nella prima settimana, si trova costantemente aumentata dopo il primo intervento. La quantità assoluta ha un andamento un po' irregolare; si trova diminuita nella prima, nella quarta settimana, e dopo circa due mesi dall'operazione, avendosi nelle altre settimane un aumento molto notevole.

Fosfati. — La quantità relativa aumenta nella prima, seconda e quarta settimana dall'operazione, per tornare poi quasi alla stessa quantità che si aveva prima delll'operazione. La eliminazione assoluta ricorda perfettamente quella dei cloruri, si trova diminuita nella prima, nella quarta settimana e dopo circa due mesi dall'operazione, avendosi un aumento notevole nelle altre settimane.

Solfati. — La eliminazione relativa non oscilla molto, si nota un aumento nella terza settimana, una diminuzione nella quinta settimana e dopo due mesi dall'operazione. La quantità assoluta diminuita subito dopo l'operazione aumenta progressivamente per superare nella terza settimana la quantità eliminata prima dell'operazione, torna poi ad abbassarsi, e si trova di nuovo diminuita anche due mesi dopo l'operazione.

Se esaminiamo sinteticamente i risultati osservando l'effetto immediato della legatura della vena sulla funzionalità renale e l'effetto lontano, risulta dall'osservazione dei quadri ove sono raccolti i risultati delle singole esperienze, che nella prima settimana dall'operazione, si ha una diminuzione della funzionalità renale, è diminuita la diuresi molecolare, è diminuita l'eliminazione assoluta dell'urea, dei cloruri, dei solfati, dei fosfati. A questa diminuzione osservata nella prima settimana segue un compenso che si ha per alcuni elementi prima, per altri dopo, ma che si stabilisce con molta rapidità, avendosi già nella terza settimana una eliminazione di orina superiore per quantità e più ricca di elementi in essa disciolti. A questa funzionalità esagerata del rene che si osserva per un periodo abbastanza lungo, segue una diminuzione progressiva di guisa che gli esami fatti dopo circa due mesi dall'operazione, quando gli effetti della legatura della vena sono quasi scomparsi, mostrano una funzionalità renale quasi uguale a quella che si aveva prima dell'operazione; vi è solo una lieve differenza, poichè mentre la diuresi molecolare si mantiene lievemente aumentata e così anche si l'eliminazione dell'urea, si ha una diminuziono dei cloruri, dei solfati e dei fosfati.

Vediamo ora gli effetti dell'asportazione del rene sinistro che come ho detto fu trovato molto aumentato di volume. Possiamo dire subito che si hanno delle lievi differenze confrontando i risultati ottenuti dopo questo secondo intervento con i risultati ottenuti dalle analisi fatte prima di ogni intervento, e con quelle fatte dopo circa due mesi dal primo intervento. La diuresi molecolare si trova lievemente diminuita, si ha una diminuzione dei cloruri e dei solfati, l'urea è aumentata, i fosfati sono aumentati rispetto all'eliminazione che si aveva prima del secondo intervento, sono invece lievemente diminuiti in confronto all'eliminazione che si aveva prima di ogni intervento. L'esame funzionale del rene in cui fu legata la vena mostra

come dopo circa due mesi per lo stabilirsi della circolazione collaterale, le condizioni siano tornate quasi al normale, e il rene sia capace di funzionare normalmente e di provvedere alle esigenze dell'organismo anche da solo; questo esperimento è una dimostrazione dei risultati ottenuti dal prof. Alessandri nelle sue esperienze di legatura della vena renale.

ESPERIMENTO II. — *Legatura della vena renale.*

Cane del peso di 3 chili e mezzo. Sotto l'azione dell morfina, per via addominale, si pratica la legatura della vena emulgente di sinistra; si è avuto anuria per oltre 24 ore, come nelle altre esperienze si è notato subito dopo l'operazione una intensa albuminuria. Il cane è morto dopo 15 giorni dall'operazione.

Esame microscopico. — Rene nel quale fu legata la vena. Si notano alterazioni più intense nella sostanza midollare che nella corticale; nella sostanza corticale si osservano quasi tutti i glomeruli conservati, si osservano inoltre delle anse vascolari che dalla capsula si dirigono nel parenchima renale; qualche glomerulo è obliterato, i vasi che vanno ai corpuscoli malpighiani appaiono dilatati; l'epitelio di rivestimento in molti dei tuboli contorti appare degenerato, ed essi sono quasi ridotti al semplice rivestimento connettivale. Nella sostanza midollare si osservano tratti con alterazioni lievi, tratti con alterazioni più progredite; alcuni tuboli hanno il loro lume ripieno di epitelî proliferati, che in alcuni punti appaiono in via di degenerazione; in alcuni tratti si osserva il tessuto renale completamente degenerato che non ha assunto la colorazione; in alcuni tratti si osservano le sezioni dei tuboli alcuni vuoti di epitelî, altri con epitelî in degenerazione, in cui il nucleo non si colora, e i limiti cellulari sono indistinti; nell'altro rene si osservano le solite note della ipertrofia.

In questo esperimento possiamo osservare l'effetto immediato della legatura della vena; dico subito che esso conferma i risultati osservati nell'altro esperimento.

Quantità. — È diminuita nella prima settimana, nella seconda settimana è simile a quella che si aveva prima dell'operazione.

Delta. — Aumenta nella prima settimana, diminuisce nella seconda settimana.

Diuresi molecolare. — È diminuita nella prima settimana, torna quasi al normale nella seconda settimana.

Urea. — È diminuita nella prima settimana; la sua eliminazione nella seconda settimana torna quasi a quella che si aveva prima dell'operazione.

Cloruri. — Sono diminuiti nella prima settimana; sono lievemente aumentati nella seconda settimana.

Fosfati. — Sono lievemente diminuiti nella prima settimana, sono aumentati nella seconda settimana.

Solfati. — Sono aumentati nella prima e nella seconda settimana.

Riassumendo, nella prima settimana si ha una diminuzione della funzionalità renale, nella seconda settimana il compenso è quasi ristabilito per ciò che riguarda la quantità di orina emessa; si ha un aumento nella eliminazione dei cloruri dei solfati e dei fosfati, come appunto si osserva anche nell'altro esperimento.

(*Continua*).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C
(48) L. Pozzi, *resp.*

Anno XVIII Roma, novembre 1911 Vol. XVIII-C. (fasc. 11)

IL POLICLINICO

SEZIONE CHIRURGICA

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA

DIRETTO DAL

Prof. FRANCESCO DURANTE

Direttore del Regio Istituto Chirurgico di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA
diretto dal prof. D. BIONDI

Varici e loro trattamento

Considerazioni sopra 150 casi operati variamente

per il dott. prof. ORESTE CIGNOZZI, assistente.
docente in patologia speciale chirurgica, in Clinica chirurgica e medicina operatoria.

Dato il gran numero dei varicosi e le complicazioni, spesso gravi, alle quali soggiacciono frequentemente i flebectasici, la clinica da molti anni a questa parte si è occupata alacremente a studiare i mezzi più adatti e più rispondenti alla cura di queste lesioni, cercando con diversi metodi e processi operativi di potere rimuovere da una parte alcune delle cause locali, che mantengono la dilatazione delle vene e dall'altra anche ha indagato gli effetti dell'asportazione più o meno ampia dei tratti venosi ammalati.

I numerosi metodi operativi proposti e le ricche statistiche cliniche pubblicate in questi ultimi anni sono valsi a scuotere lo scetticismo, che fino a poco tempo addietro regnava fra i chirurgi, che cioè i varicosi potessero solo essere trattati in modo palliativo e che qualunque intervento chirurgico non potesse arrecare delle guarigioni radicali stabili. Solamente una critica minuziosa e la valutazione clinico-statistica dei vari processi adottati, basata appunto sugli esiti lontani ha dimostrato e dimostra ogni giorno più che l'intervento in massima arreca degli utili effetti e che in molti casi noi possiamo parlare razionalmente di cura radicale delle varici allorchè appunto adottiamo dei metodi sanzionati da una lunga esperienza clinica. Lo studio delle varici comprende molti capitoli importanti dal punto di vista della patologia e della clinica.

L'anatomia e l'istologia delle vene dell'arto inferiore servono a dimostrarci le varie disposizioni e le anomalie che assumono tanto le vene profonde che le superficiali; fra le quali quelle, che hanno maggiore importanza chirurgica sono la safena interna, e l'esterna, nonchè le vene trasversali della gamba. La conoscenza della conformazione interna delle vene, specie degli apparecchi valvolari, e la legge della distanza delle valvole, è necessaria per comprendere talune speciali lesioni di questi distretti venosi.

Assumono una grande importanza le anastomosi e le vene comunicanti, poichè le loro modalità e la disposizione delle valvole fra il sistema venoso superficiale e profondo servono a delucidarci l'ufficio a cui esse sono devolute e ci spiegano molti fatti nel campo della patologia delle flebectasie. D'altra parte la struttura istologica delle pareti delle varie vene sia riguardo agli strati muscolari che alla distribuzione del sistema elastico ci aiutano a comprendere molti fatti fisiopatologici.

La circolazione del sangue venoso nell'arto inferiore è alquanto complicata e bisogna tenere conto tanto del circolo profondo che di quello superficiale, è qui appunto che le anastomosi e le comunicanti assumono grande importanza per il cammino del sangue venoso, anche in rapporto alle varie posizioni dell'arto ed agli atteggiamenti, nonchè ai mestieri.

Le varici degli arti inferiori affettano taluni territori speciali, e fra essi a preferenza sono le safene le più interessate.

La dilatazione delle vene si può presentare sotto diverse varietà e le alterazioni delle pareti stanno in rapporto al grado ed all'estensione dell'ectasia, per la quale il sistema valvolare può andare incontro a diverse lesioni, delle quali la più importante è l'insufficienza.

Le alterazioni microscopiche si possono riassumere in lesioni iniziali e in quelle progressive ed evolute; in questi casi è la tunica muscolare la più interessata per la prima, per cui si è sempre in presenza di una miosite interstiziale; seguono poi le alterazioni dei *vasa vasorum* e dell'intima. Importante per la patologia delle varici è l'interpretazione del processo di sclerosi ed il comportamento del tessuto elastico nelle vene varicose.

Oltre alle lesioni più o meno avanzate delle pareti venose si hanno anche nei flebectasici alterazioni dei tessuti vicini, come ad esempio, la pelle, il sottocutaneo, i nervi, i linfatici e le arterie, i muscoli e le aponevrosi, le articolazioni, le ossa.

L'etiologia, la patogenesi e la fisiopatologia delle varici assumono una certa importanza per riguardo all'interpretazione clinica di molti fatti dell'idraulica venosa dell'arto inferiore.

L'eredità e la predisposizione anatomica e la diatesi entrano come fattori secondari nel determinismo delle dilatazioni venose, che però bisogna sempre prendere in una certa considerazione. L'età, il sesso, le professioni, i mestieri, lo sforzo del lavoro, i disturbi vasomotori, la gravidanza, i traumi, le flebiti e le trombosi e gli ostacoli meccanici rappresentano tanti momenti etiologici. In quanto alla patogenesi ed alla fisiopatologia, dovremo ricordare le teorie meccaniche; ma più ancora quella dell'insufficienza valvolare, dimostrata da Trendelenburg, Delbet. La teoria del rigurgito profondo attraverso alle comunicanti ci rende esatto conto di altri ed importanti fenomeni, che bisogna tenere presenti nella cura delle varici.

La clinica delle varici è data dalla sintomatologia speciale che esse presentano; sia riguardo alla dilatazione venosa appariscente sottocute, che a carico delle varie sezioni dell'arto e delle diverse regioni: inoltre l'edema il gonfiore ed il dolore accompagnano i fenomeni d'ectasia venosa. Importante è lo studio del sintoma di Trendelenburg sull'insufficienza valvolare che si può rilevare in vari modi. Io ho cercato di'llustrare un altro fenomeno, cioè il fruscio alla regione crurale nell'ectasie ampollari della magna safena vicine allo sbocco. Bisogna anche tenere presente l'irriducibilità di talune ectasie ed i disturbi funzionali e subiettivi, specie quelli della sensibilità.

Le varici in genere si possono presentare sotto cinque forme cliniche:

1° Varici circoscritte o gozzi varicosi superficiali.

2° Varici delle vene, delle venule, e dei capillari, detta anche cianosi varicosa.

3° Varici diffuse a riflusso cardiaco, dove tutte le valvole sono insufficienti.

4° Varici profonde, o varici di Verneuil.

5° Sciatica varicosa di Quenu.

Il decorso, il diagnostico ed il prognostico dipendono dalle varie forme cliniche sopra ricordate.

Il capitolo che molto interessa il chirurgo è quello delle complicazioni alle quali può andare incontro il flebectasico.

Le rotture, le flebiti e le trombosi; le dermiti, l'ulcera varicosa, l'elefantiasi ed il piede piatto sono le complicazioni delle varici.

Le rotture hanno speciale importanza sia per l'emorragie gravi a cui possono dare luogo, sia anche per l'installazione dell'ulcera.

Le flebiti e le trombosi bisogna distinguerle a seconda che affettano i grossi tronchi, o i piccoli, qui bisogna tenere presente i pericoli ai quali sono esposti gli infermi.

Le dermiti si presentano ora come dermite ipertrofica ora come vegetante, ora come squamosa, tal'altra come atrofica ed infine come eczema.

L'ulcera varicosa è la complicazione più frequente e può occupare varie sedi in connessione sempre con un territorio venoso, i caratteri anatomo-patologici dell'ulcera sono speciali e variano a seconda dell'estensione, dell'età e delle complicazioni di essa. Importanti sono le cognizioni patogenetiche, poichè sulla loro conoscenza è basato il trattamento dell'ulcera; essa infatti è mantenuta dalla stasi venosa e determinata da vari agenti meccanici.

Lo studio della frequenza e sede dell'ulcera è necessario per la cura poichè il trattamento è basato sull'asportazione del territorio venoso, col quale essa è in connessione, per cui avremo:

1° L'ulcera della safena interna;

2° L'ulcera della safena esterna;

3° L'ulcera delle comunicanti.

Le complicazioni dell'ulcera sono varie, dovute spesso a processi infettivi locali.

Tanto la sintomatologia che la diagnosi non presentano nulla di difficile.

L'elefantiasi, altra complicazione, molto più rara di tutte, può essere meccanica per un' ulcera cicatrizzata stenosante i tessuti, o anche determinata da una dermite e da una capillarità sanguigna, detta appunto elefantiasi rossa. Il piede piatto si riscontra spesso nei varicosi.

Il trattamento delle varici e delle loro complicazioni assume oggi una speciale importanza, poichè straordinario è il numero di questi infermi che si affidano alle nostre cure.

È da più di 15 anni che i chirurgi si sono dedicati allo studio dei varii metodi ed hanno cercato di perfezionare la tecnica operativa in modo che essa venga a rispondere alle diverse indicazioni della patogenesi delle flebectasie ed ai buoni risultati a distanza.

Fra gli innumerevoli processi operativi è spesso difficile fare una scelta oculata. Perciò credo che sia cosa molto proficua, dopo di avere esposto i varii metodi operativi più in voga corredati da considerazioni critiche e dalla valutazione dei risultati statistici dei diversi chirurgi, di dimostrare quali sono i casi suscettibili di essere trattati operatoriamente: e quale metodo operativo si addice a ciascuno di essi. Così nel mio trattato sulle varici ho esposto diversi trattamenti medici, dimostrando come essi siano impotenti a guarire le varici; ma che solo in taluni casi possono alleviare taluni disturbi e fare in modo da limitare o per lo meno rallentare l'evoluzione del processo flebectasico, poichè il solo trattamento chirurgico, che risponda alle nozioni anatomo-patologiche e patogenetiche, è capace di dare delle guarigioni durevoli e stabili.

Il trattamento medico comprende la compressione eseguita con le calze elastiche e con le fascie elastiche e semielastiche, le quali ultime sono da preferirsi, quindi il riposo, il cammino e la ginnastica, il massaggio, la Roentgenterapia.

Il trattamento chirurgico comprende metodi incruenti e cruenti.

Fra i primi vanno annoverate le iniezioni endoflebitiche da sostanze coagulanti ed il processo elettrolitico.

I metodi cruenti sono quelli che offrono maggiore garanzia di successo per quel che riguarda gli esiti lontani. La terapia chirurgica delle varici si propone di modificare la circolazione venosa dell'arto inferiore sia interrompendone che annullandone una gran parte, con una serie di processi.

Le operazioni più in uso che si praticano oggi per la cura delle varici sono:

1° La safenotomia unica, o operazione di Trendelenburg.
2° Safenotomia multipla, o seconda operazione di Trendelenburg-Schwartz.
3° Safenectomia parziale.
4° Safenectomia totale.
5° Flebopopliteotomia.
6° Anastomosi safeno-femorale.
7° Flebotomie multiple con tagli circolari.

Non insisto qui sulla tecnica di questi varii processi, il lettore potrà trovare nel mio trattato tutto quello che si riferisce sia alle varie manualità, sia ai risultati prossimi e remoti ottenuti dai vari operatori.

In quanto alle indicazioni ed alle controindicazioni ed alle considerazioni sul trattamento chirurgico ed ai suoi risultati ne parlo estesamente nel mio lavoro già citato.

Oltre al trattamento delle varici il chirurgo deve anche avere di mira la cura delle varie complicazioni, cioè delle rotture, delle flebiti, delle dermiti, dell'ulcera varicosa e dell'elefantiasi e piede piatto.

Le varie nozioni che ho esposte qui sommariamente, concernenti la patologia

e la clinica dei processi flebectasici e delle loro complicazioni, sono principalmente basate sullo studio anatomico e clinico d'un gran numero di casi che io ho potuto seguire nell' Istituto di clinica chirurgica di Siena, diretto dal mio maestro prof. Biondi.

Mentre nei varii capitoli del mio trattato ho cercato di portare quel contributo personale, che ho fatto scaturire a seconda dei casi dallo studio di 150 casi di flebectasie; qui invece voglio riassumere la parte più pratica e più dimostrativa di quello che là ho esposto per esteso, cioè le considerazioni sui varii trattamenti operativi da noi eseguiti in riguardo agli esiti prossimi e lontani.

La nostra statistica verte sopra 150 interventi per varici e loro complicazioni.

In 33 casi abbiamo praticato la safenotomia unica alla Trendelenburg.

In 21 casi la safenotomia parziale.

In 6 casi la safenotomia associata alla flebotomia multipla, coi tagli circolari alla Moreschi.

In 5 casi il metodo circonferenziale del Moreschi.

In 85 casi la safenectomia totale.

In 5 soggetti che presentavano delle flebectasie ad ambedue gli arti inferiori, abbiamo eseguito in un arto la cura di Madelung, cioè la safenectomia totale, e nell'altro la safenotomia alla Trendelenburg con safenotomia parziale, alternativamente a destra ed a sinistra.

In 3 casi recidivati dopo aver subìto la safenotomia unica si è adottato il metodo Moreschi.

In altri 7 casi, già operati di safenotomia, che sono venuti a noi recidivanti, si è eseguita la safenectomia totale.

In 3 casi, recidivati in seguito alla safenectomia parziale, si è eseguita l'asportazione totale della safena interna rimasta.

Il fatto principale, che oggi a noi interessa desumere dall'osservazione e dallo studio di questi 150 interventi, è appunto il risultato terapeutico prossimo e lontano, ottenuto nei nostri operati.

Come esito operativo immediato possiamo affermare che il decorso delle ferite chirurgiche locali, mercè l'osservanza di una rigorosa asepsi è stato in tutti i casi dei più lusinghieri e mai abbiamo avuto a notare vasti ematomi e suppurazioni ed altre complicazioni, per cui quasi sempre i nostri operati sono guariti per prima intenzione anche nei casi in cui esistevano piaghe varicose alla gamba.

Tranne di un caso operato alla Moreschi, in cui dopo 16 ore dall'intervento si ebbe la morte per fatti embolici, come ha riferito su questo caso Pitzorno, non abbiamo più registrato alcun disastro; per cui sopra 150 interventi per varici noi contiamo un solo decesso: cifra molto bassa e trascurabile: il quale decesso si sarebbe potuto evitare con tutta probabilità se avessimo fatto precedere la safenotomia alta al taglio circonferenziale; come abbiamo fatto in seguito in altri 6 casi.

Dei molteplici nostri interventi eseguiti, possiamo farne quattro categorie distinte, cioè:

1° Safenotomie uniche alla Trendelenburg.

2° Safenotomia con safenectomie parziali.

3° Flebotomie multiple alla Moreschi.

4° Safenectomie totali.

In tal modo ci sarà facile seguire il decorso dei nostri interventi anche in modo comparativo; facendo appunto risaltare i vantaggi ed i difetti di ciascuno di questi quattro metodi fondamentali, che noi abbiamo eseguito sopra un discreto numero d'infermi.

1° Nelle safenotomie uniche alla Trendelenburg, che noi abbiamo eseguito in 33 casi, mercè l'incisione di pochi centimetri, abbiamo fatto in maniera da allacciare la safena più in alto possibile in vicinanza del suo sbocco nella femorale e di legare anche le più vicine collaterali, cercando di resecare un certo tratto di vena intermedia fra le due legature.

In tutti e 33 i casi il decorso operativo è stato regolare; ed il risultato terapeutico prossimo è stato buono. Dopo un mese circa i nostri operati hanno lasciato il letto e taluni anche la clinica provvisti di una fasciatura semielastica, che noi consigliamo di portare per alcun tempo, raccomandando loro di non esporsi a grandi fatiche e ad avere riguardo all' igiene ed alla pulizia dell'arto. Alcuni dei nostri operati si sono presentati a noi con recidive delle varici e taluni anche delle ulceri; ed in questi casi che sono in numero di dieci, siamo intervenuti una seconda volta con operazioni più radicali della semplice safenotomia: cioè in sette casi con la safenectomia totale ed in altri tre con la Moreschi, per cui tenendo conto degli esiti lontani possiamo affermare che nelle nostre mani la safenotomia alla Trendelenburg ha dato il 30 % circa di recidive; cifra questa non molto elevata, se si tien conto che altri hanno una percentuale oscillante fra il 40 ed il 60 %.

Tenuto adunque conto della brevità, e della facilità dell'operazione; della sua innocuità e dei suoi discreti risultati, noi crediamo che la Trendelenburg può dare alcuni vantaggiosi effetti in taluni casi in cui non si può eseguire altra operazione più radicale; ma che però essa non garantisce da probabili recidive, che sopravvengono spesso prima dei due anni.

2° In 21 casi alla safenotomia unica abbiamo associato l'asportazione di tratti più o meno estesi di ectasie venose specialmente alla gamba ed al ginocchio con taglio unico o multiplo; cercando di asportare maggiore quantità di pacchetti varicosi e di allacciare maggiore numero di collaterali.

Il decorso post-operatorio di questi 21 interventi è stato al pari degli altri 33, operati alla Trendelenburg, molto regolare, e gli infermi fra i 40 ai 50 giorni hanno lasciato la nostra Clinica, guariti dalle loro lesioni, provvisti sempre di una adatta fasciatura.

Anche in questa categoria di operati ci sono soggetti, il cui intervento data da 8 anni. Abbiamo rivisto a lunghi intervalli molti di questi operati ed in 3 casi abbiamo constatato una vera ed estesa recidiva; ed in un altro caso si sono notate alcune ectasie delle collaterali, senza però altro disturbo trofico o di circolo. È questo appunto un soggetto operato in ambedue gli arti; in cui in un arto si è eseguita la safenectomia totale ed in un altro la safenectomia parziale; ed è su questo che si nota la recidiva parziale: dal che emerge la superiorità dell'asportazione totale della safena.

In base alle modalità della tecnica eseguita ed ai risultati prossimi e lontani possiamo affermare, che la safenotomia associata alla safenectomia parziale è una operazione certo più delicata e più lunga della semplice Trendelenburg; ma che i suoi effetti sono migliori e che le recidive sono più rare e di minore importanza e che essa rappresenta appunto un intervento ancora più radicale e più razionale della safenotomia semplice.

3° Flebotomie multiple coi tagli circonferenziali alla Moreschi.

Sarò breve nel valutare questo metodo, che noi abbiamo eseguito 11 volte, cioè 5 con la Moreschi tipica, e 6 volte associandovi la safenotomia alla Trendelenburg, come propose Pitzorno, a causa del decesso avuto per embolia.

Per questo fatto noi stimiamo che le flebotomie alla Moreschi presentino dei reali pericoli operativi; molto maggiori di quelli, che si possono avere cogli altri metodi.

In quanto poi al decorso post-operativo, possiamo affermare che la cura di questi operati è lunghissima, fino a tre mesi; e che in tutti i casi gli edemi, che sopravvengono sia per disturbi della circolazione venosa, sia per la limitazione della corrente linfatica della gamba, tormentarono gli operati per moltissimo tempo ed in taluni resta permanente una elefantiasi della gamba e del piede, che nessuna cura è valsa a rimuovere.

Per quel che riguarda gli esiti lontani noi abbiamo spesso veduto in taluni casi, specialmente in due soggetti, formarsi delle varici alla coscia ed in uno di questi recidivare le ulceri e gli eczemi alla gamba operata sotto forma più invadente di prima e più ribelli alla cura.

Come gli autori, che hanno adoperato su vasta scala il metodo Moreschi, noi non abbiamo avuto a lodarci di questo processo, che non rimuovendo nè le varici, nè le loro cause, può solo fare migliorare temporaneamente le lesioni ulcerose; e determinare a causa delle incisioni profonde circonferenziali edemi noiosi e spesso incurabili. Per tutte queste ragioni da moltissimi anni noi abbiamo abbandonato il procedimento del Moreschi, che non sembra rispondere alla cura delle flebectasie degli arti inferiori.

4° Sono appunto gli 85 casi di safenectomia totale quelli che meritano una più ampia discussione ed un'illustrazione più minuta.

Al pari degli operati precedenti di safenotomia e di safenectomia parziale, il decorso operativo di questi pazienti quasi totalmente safenectomizzati è stato molto lusinghiero; sia per quanto riguarda la guarigione per prima intenzione della ferita chirurgica, sia per quel che concerne l'assenza di altri fenomeni dolorosi e di stasi.

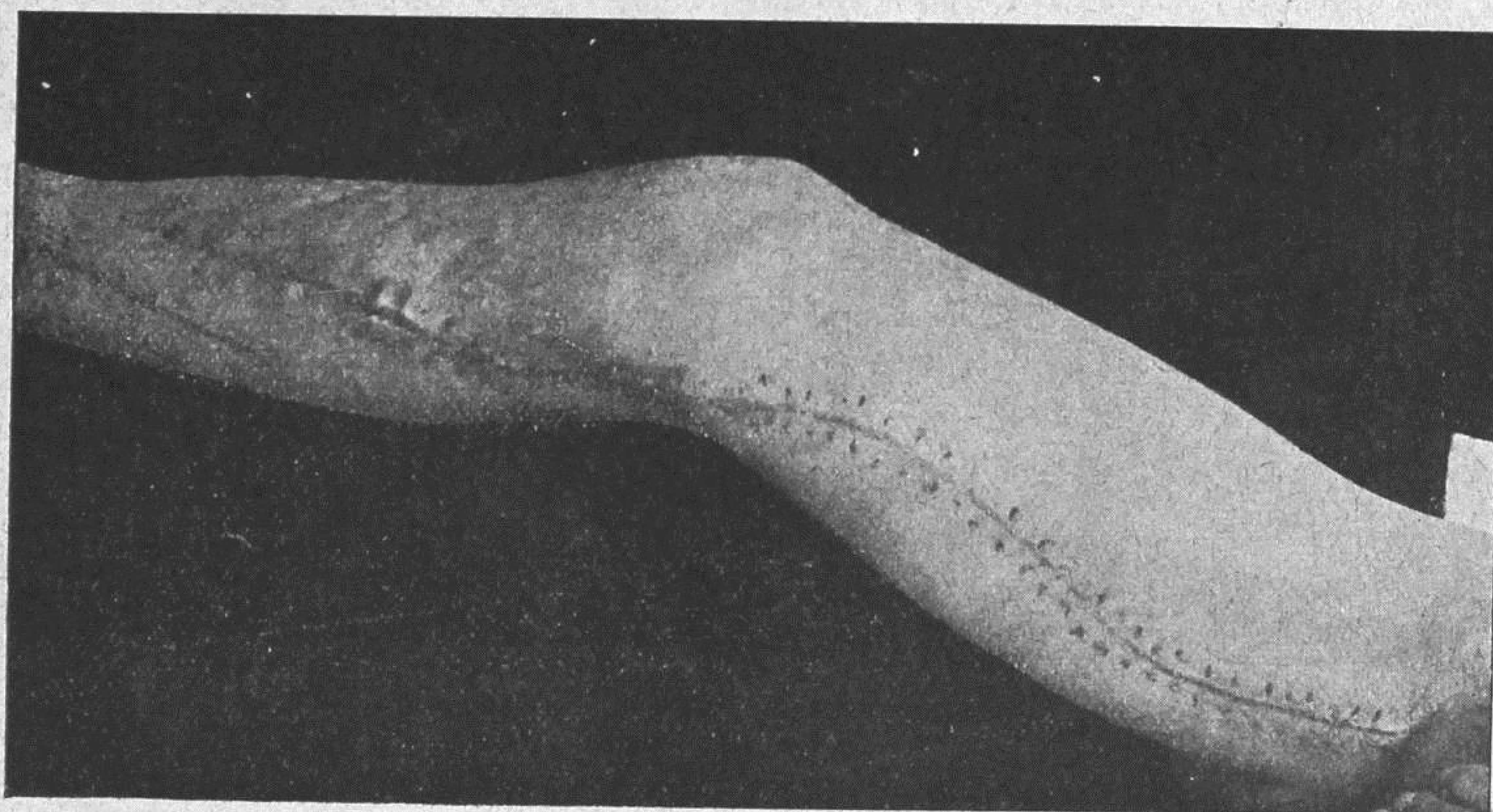


Fig 1.

Molto bene ci ha corrisposto sempre la sutura continua in seta; e mai abbiamo notato edemi ed infiltrazioni sottocutanee sanguigne; mercè il vantaggio di una accurata e completa emostasi di tutte le boccucce venose e di un'adatta fasciatura compressiva

In ottava od in nona giornata siamo soliti togliere tutti i punti e fare stare l'infermo a letto per un mese circa, dando all'arto una posizione elevata.

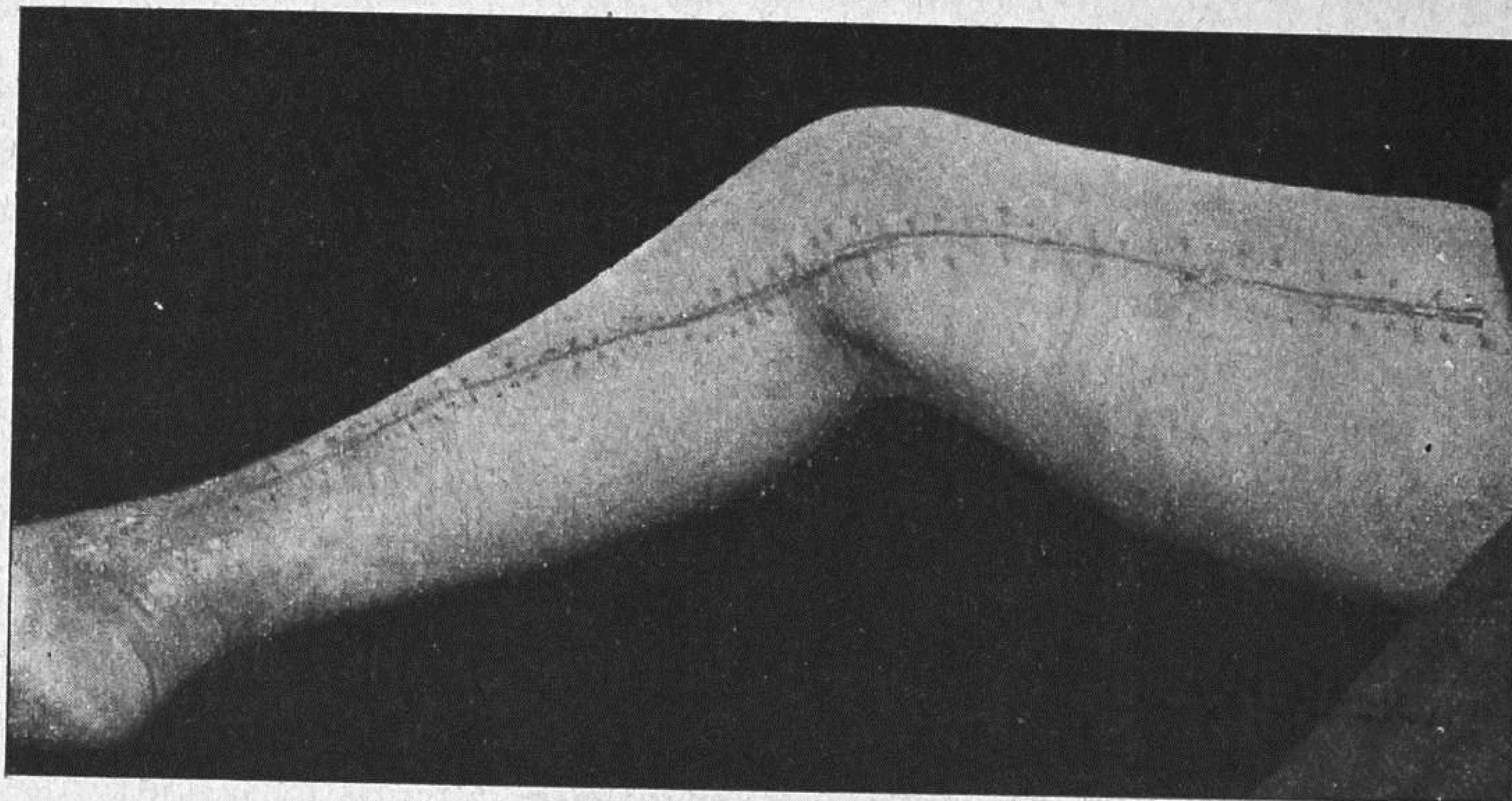


Fig. 2.

La maggior parte dei nostri operati hanno lasciato la Clinica infra i 40 giorni, completamente guariti dai loro disturbi.

Prima di parlare dei risultati remoti di questi 85 interventi radicali sarà bene discutere succintamente sul valore e sugli effetti della safenectomia totale sia a carico dell'arto operato che sulle condizioni generali degli infermi.

La prima obbiezione, che sorge spontanea, è quella della delicatezza dell'intervento, e del tempo molto maggiore degli altri metodi che bisogna necessariamente impiegare per espletare l'atto operativo.

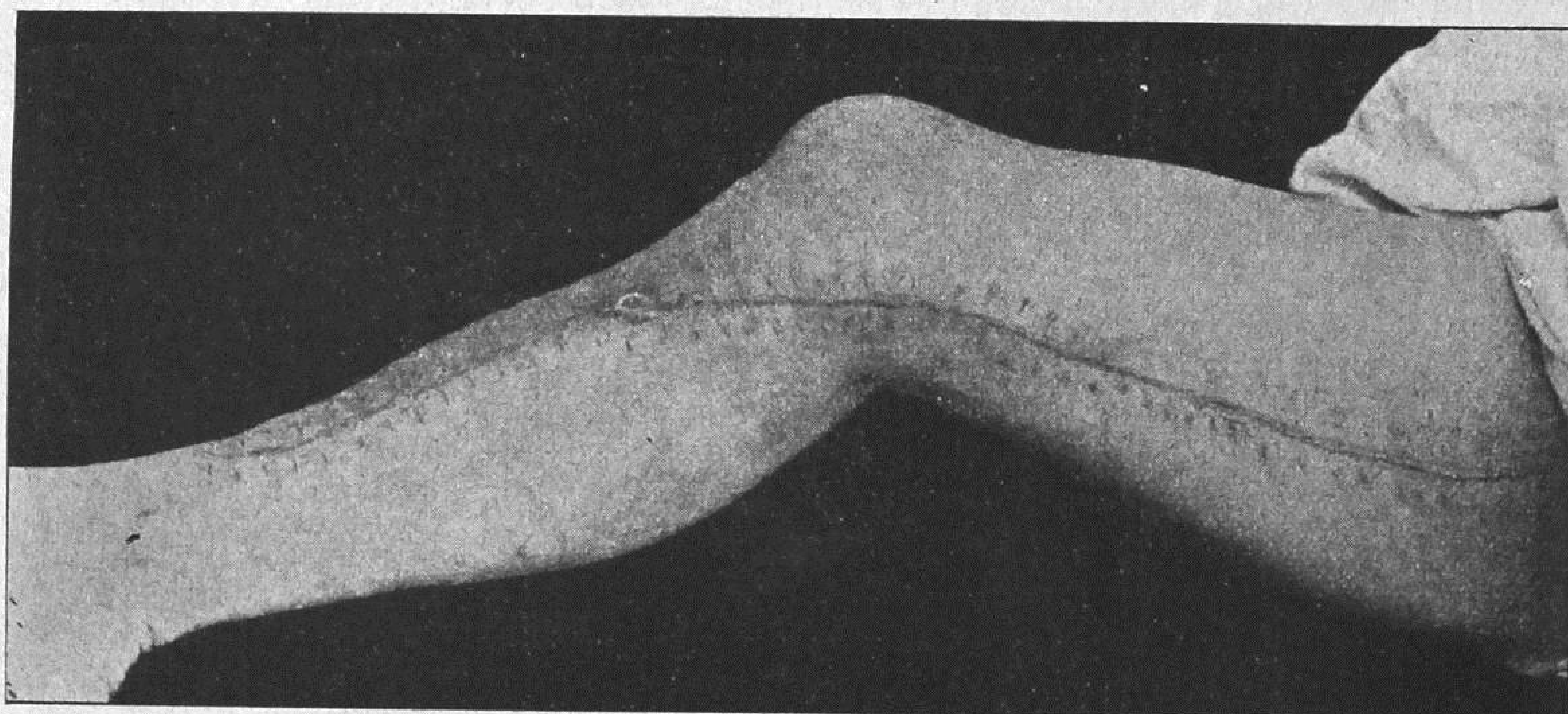


Fig 3.

È certo che l'estirpazione di tutta intera la safena, come noi siamo soliti eseguire, richiede non solo molto tempo, ma pazienza ed accuratezza nella dissezione dei grossi tronchi e delle loro collaterali



TERAPIA QUOTIDIANA delle AFFEZIONI dello STOMACO

Sel de Hunt

"ALCALINO-TIPO"

Specifico della Iperacidità gastrica.
Cura calmante della Mucosa dello Stomaco.

LABORATOIRE A. BRUNOT
16, RUE DE BOULAINVILLIERS, A PARIS
Opuscoli ed Istruzioni gratis a richiesta

ITALIA

DEPOSITI: TUTTI I GROSSISTI I FAMACISTI
Prezzo: L. 3.50

INDIRIZZI

del CORPO SANITARIO D'ITALIA recentissimi, in fogli a stampa. — Medici chirurghi civili d'Italia 25,000 — Medici chirurghi dell'Esercito e della Marina 850 — Farmacisti 12,200 — Levatrici 14,000 Veterinari 3000.

Richiederli alla Premiata Casa d'Indirizzi **E. FINETTI & C., MILANO**, vic. Galleria De Cristoforis, 2

Premiata con MEDAGLIA D'ORO all'Esposizione Internazionale di Milano del 1906.

Indirizzi d'ogni Classe di Persone anche dell'Estero.

Quei signori Medici che ancora non avessero esperimentato l'indiscutibile efficacia del rimedio

IPERBIOTINA MALESCI

possono averne due saggi *gratis* facendone richiesta (a mezzo cartolina vaglia di L. 1,50 per le spese postali, ecc.) al Premiato Stabilimento Chimico Farmaceutico

Cav. Dott. MALESCI, Borgo Ss. Apostoli, n. 18 - Firenze



Nuovissima SEDIA-TAVOLO per esame ed operazioni ginecologiche

Cav. GIUSEPPE DE-MARIA

Premiato a tutte le Esposizioni con le più alte Onorificenze

TORINO

Via Rossini 10-12 (Palazzo proprio)

Privilegiato Stabilimento di Letti e Mobili in ferro, per **Cliniche mediche e chirurgiche, Ospedali, ecc.; Apparecchi di ginnastica medica, Kinesiterapia, Ortopedia; Tavoli e Letti per Chirurgia, Ginecologia, Odontoiatria, Oculistica, ecc.; Barelle per malati e feriti, Carri-Lettiga con movimento a bilico e cardanico, a trazione umana ed ippica; Poltrone meccaniche, Carrozzelle, ecc.; Lavabi, Armamentari, Autoclavi.**

A semplice richiesta si spediscono cataloghi e preventivi gratis

Forcipi di Schroeder in catalogo L. 25, per gli abbonati L. 22. **Forcipi Tarsitani** in catalogo L. 22,

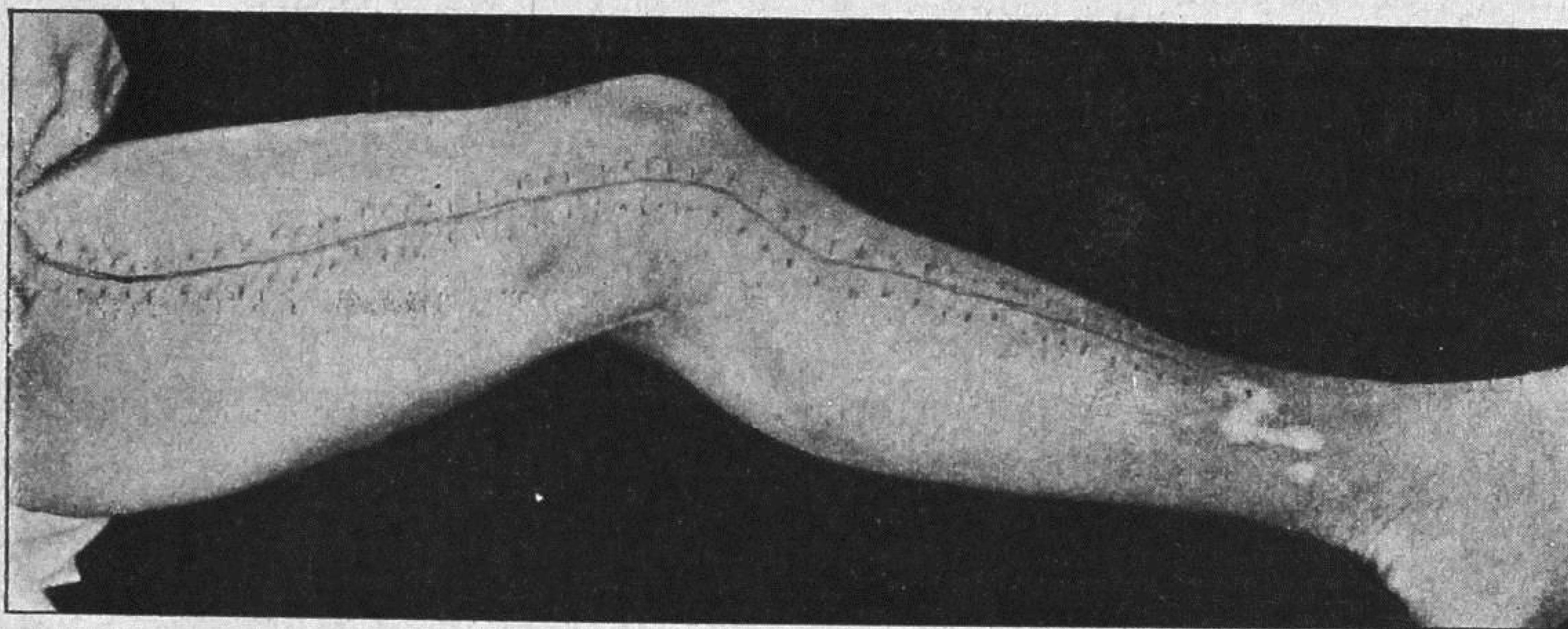


Fig. 4.

Come si può vedere dalle annesse figure e come da noi si è praticato, noi consigliamo l'asportazione più ampia possibile della magna safena, servendoci di una lunghissima incisione, frazionata in diversi tempi, che dal forame ovale arriva fino al malleolo interno, in casi di necessità all'incisione unica associamo ben volentieri altre incisioni suppletive.

Se però è giusto constatare che la safenectomia totale rappresenta un intervento alquanto lungo, laborioso e delicato, noi basandoci sui risultati dei nostri numerosi operati e sulle considerazioni, che sto per fare, possiamo affermare, che tale atto operativo non riveste i caratteri di gravità, che gli si è voluto attribuire.

Per quanto riguarda il tempo possiamo dire, che, quando si pensi che da alcuni anni noi operiamo con l'analgesia lombare, ottenuta con iniezioni sottoaracnoidee di soluzione di tropococaina, facilmente ci si convincerà che nessuna preoccupazione deve invadere l'animo dell'operatore, essendo il campo anestesico in modo completo e per un periodo di un'ora circa.

In tal modo noi ovviamo a tutti i temibili inconvenienti di cloro ed eteronarcosi prolungata.

Vediamo ora di valutare gli effetti della safenectomia totale in riguardo alle condizioni locali prossime e lontane dell'arto operato.

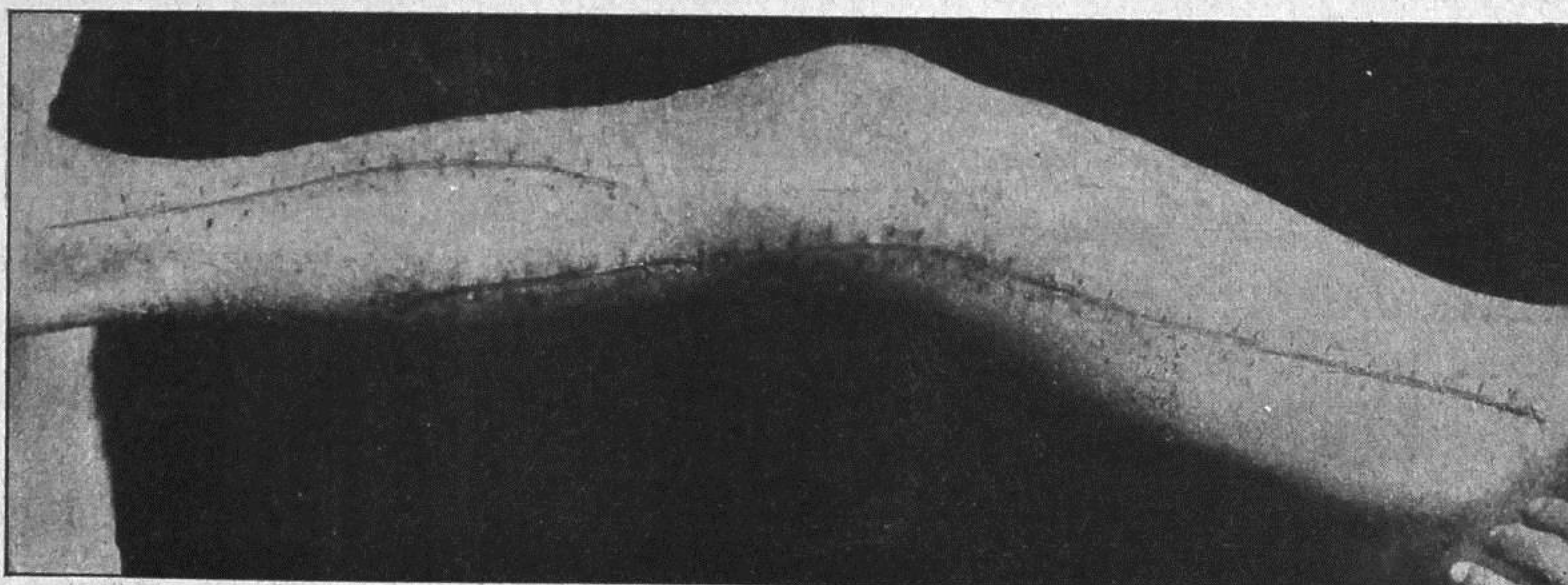


Fig. 5.

Come ho esposto ampiamente nel mio trattato, molti chirurgi si sono preoccupati del fatto, che l'estirpazione totale della safena richiede una incisione molto

lunga e spesso a direzione irregolare. Ad evitare una lunga ferita, che secondo loro offrirebbe delle difficoltà nell'affrontamento dei margini e nella ulteriore funzionalità dell'arto; molti hanno proposto dei processi speciali, coi quali si lasciano dei ponti cutanei più o meno estesi; sotto i quali si lavora per l'estirpazione manuale e strumentale delle vene varicose.



Fig. 6.

Trattando appunto di tali processi operativi io ne ho fatto minutamente la critica e credo inutile ritornare a muovere le stesse obbiezioni a tali metodi alquanto incerti, e di poca o nessuna utilità pratica. Come appunto si può vedere dalle annesse fotografie noi siamo partigiani delle lunghe e totali incisioni; e sulla base della nostra esperienza clinica di moltissimi anni possiamo assicurare che queste lunghe cicatrici lineari non arrecano mai alcun disturbo subbiettivo e funzionale all'arto operato, che può eseguire qualunque movimento senza aversi mai a notare difficoltà alcuna o dolorabilità.

Dopo la safenectomia totale l'arto operato risente in qualche modo dei disturbi idraulici per la soppressione della maggior parte della circolazione venosa superficiale?

In tutti i nostri interventi mai si ebbe a notare il benchè minimo disturbo del circolo venoso; i nostri operati procedettero sempre regolarmente nella loro guarigione senza mai presentare stasi ed edemi.

In molti casi, in cui esistevano già dei disturbi idraulici (edemi) e lesioni flebotrofiche noi abbiamo potuto constatare una rapida retrocessione di questi processi ed un avviamento alla guarigione in modo più spedito e celere che negli altri processi operativi eseguiti. Rammento come in taluni casi all'escissione delle granulazioni estese abbiamo seduta stante fatto seguire gl'innesti dermo-epidermici alla Thiersch, i quali sono attecchiti quasi tutti.

Detto così dei risultati prossimi dei nostri operati di safenectomia totale, vediamo ora di valutare gli esiti remoti di tale intervento.

Premetto che taluni dei nostri operati rimontano fino a cinque anni or sono e che da quattro anni a questa parte sistematicamente abbiamo adottato nella Clinica del Biondi per la cura delle varici il metodo dell'estirpazione totale, in vista appunto degli ottimi risultati operativi immediati ed a distanza ottenuti sopra un

discreto numero d'infermi, abbandonando così tanto la safenotomia unica che la safenectomia parziale.

Abbiamo eseguito la safenectomia totale, oltrechè in casi di varici a mediocre sviluppo, anche in altri di flebectasie molto voluminose ed estese ed in molti casi che alle notevoli dilatazioni venose si associarono disturbi idraulici e neurotrofici.

Abbiamo rivisto a diversi intervalli i nostri operati di safenectomia totale ed abbiamo potuto constatare come appunto anche in casi molto avanzati la guarigione si mantenga duratura da due anni, da tre anni ed in alcuni anche da quattro anni.

Anche adottando questo radicale processo noi abbiamo dovuto constatare delle recidive, specie per quello che concerne l'ulcera e gli edemi.

In sette casi dopo molto tempo, variabile da uno a due anni, sia perchè i soggetti si sono sottoposti a lavori faticosi e pesanti, sia anche perchè hanno trascurato le più elementari norme d'igiene e di pulizia dell'arto, sono recidivate delle ulceri varicose, in talune seguìte da complicazioni eczematose croniche. Però in seguito ad adeguato riposo ed a topici locali taluni di questi infermi recidivati con appropriata fasciatura elastica sono venuti a guarigione sebbene ogni tanto dopo strapazzi esagerati essi accusino edemi malleolari che scompaiono col riposo assoluto. In un caso dopo sei mesi si è avuta una elefantiasi della gamba per infezioni piogenetiche della cute.

In complesso in 85 interventi noi abbiamo constatato 8 recidive dei disturbi idraulici. Molto probabilmente in questi soggetti, al momento dell'intervento, la rete venosa profonda doveva essere anch'essa alquanto alterata, per cui si sono notate in seguito alterazioni circolatorie, come ad esempio, l'installazione dell'ulcera e la presenza di edemi e di elefantiasi.

Nella maggior parte dei casi l'arto si mantiene asciutto, ben conformato, atto anche a lavori faticosi, senza che il soggetto abbia ad accusare dolori o altri disturbi funzionali.

In tutti gli operati la lunga cicatrice non ha prodotto mai alcun fastidio e sono molti gl'individui che dopo l'intervento sono ritornati al loro presente mestiere di lavoratori della terra.

È appunto in base alla valutazione di questi risultati operativi remoti, che noi siamo stati indotti in questi ultimi anni ad adottare il metodo della safenectomia totale in tutti i casi di varici che sono venuti alla nostra osservazione, sia che si trattasse di flebectasie iniziali, che di varici molto diffuse e voluminose con complicanze o meno.

Oggi noi siamo in grado sulla base dell'esperienza clinica di 85 interventi di affermare che la safenectomia totale è l'operazione più razionale che si possa eseguire nella cura delle varici degli arti inferiori, e che eseguita con sani criteri demolitori, cioè con l'asportazione più ampia possibile di tutto il territorio della safena interna e delle sue collaterali può sicuramente offrire una certa garanzia contro le possibili recidive, tanto frequenti ad osservarsi dopo l'esecuzione di altri metodi operativi e della safenotomia in ispecie.

Credo utile perciò riportare alla pagina seguente una tabella che riassume il numero e le varie modalità d'intervento eseguite sopra i nostri 150 casi, avuto speciale riguardo al tempo di controllo ed agli esiti lontani.

Quadro sintetico dei risultati lontani dei varii processi eseguiti nella Clinica del Biondi.

Metodo operativo	Numero d'interventi	Tempo d'osservazione	Risultati remoti
Safenotomia unica.	33	da 10 a 4 anni	10 recidive cioè il 30 % circa.
Safenotomia con safenectomia parziale	21	da 8 a 4 anni	3 recidive totali ed una parziale cioè il 20 % circa.
Flebotomie col taglio circolare alla Moreschi	11	6 anni	1 decesso e due recidive.
Safenectomie totali	85	da 5 anni a 6 mesi	8 recidive cioè il 10 % circa.
Totale interventi . . .	**150**		

In base adunque allo studio di questi 150 interventi, ed alla valutazione critica dei nostri risultati personali, ottenuti con vari procedimenti operativi, più in uso, fondandoci anche sulle cognizioni patogenetiche della genesi delle varici, e sui risultati e sulle conclusioni delle statistiche operative degli altri autorevoli chirurgi, noi possiamo affermare che l'estirpazione totale della safena interna e della esterna, quando anche questa sia interessata dal processo, è l'unico intervento che realizza degli assoluti vantaggi nella cura delle flebectasie e mette spesso il malato al sicuro da recidive.

Con la safenectomia totale noi ci proponiamo di rimuovere le due cause principali efficienti della dilatazione venosa: cioè il riflusso superficiale cardiaco ed il rigurgito profondo, nello stesso tempo noi asportiamo quasi tutto il territorio venoso affetto dalle lesioni varicose, mettendo così il circolo profondo in migliori condizioni idrauliche, per cui la nutrizione dell'arto si fa più regolarmente; diminuiscono infatti gli edemi, le ulceri e gli altri disturbi trofici guariscono rapidamente, e l'operato nella maggior parte dei casi è al sicuro da recidive, sebbene taluni si sottopongano a strapazzi ed a pesanti lavori che li obbligano a stare tutto il giorno all'impiedi, senza risentire il benchè minimo disturbo, come abbiamo potuto constatare in molti dei nostri operati. Convinti perciò degli ottimi risultati di questa operazione non possiamo fare a meno di raccomandare vivamente la safenectomia totale nella cura delle varici degli arti inferiori e delle loro complicazioni, come l'intervento di scelta in tutti i casi di flebectasie.

Per quel che riguarda la vasta bibliografia su questo argomento e tutte le nozioni concernenti la patologia e la clinica delle varici, rimando il lettore al mio Trattato sulle varici degli arti inferiori, edito dall' Unione tipografico-editrice torinese, Torino, 1911.

II.

Dall'Istituto di clinica chirurgica (Prof. G. RUGGI) e dall'Istituto di fisiologia (Prof P. ALBERTONI)
della R. Università di Bologna

Dell'anestesia regionale endovasale

STUDIO SPERIMENTALE

del dott. F. NASSETTI, assistente nella clinica chirurgica

(con cinque figure nel testo).

« L'ideale dell'anestesia chirurgica sarebbe quello di potere circoscrivere questa anestesia alla parte in cui si opera. » (Novaro) (1881) (59). Con la preparazione di nuove sostanze anestetiche molto meno tossiche della cocaina, con la scoperta e con il perfezionamento di speciali metodi si sono fatti in quest'ultimo periodo di tempo notevoli progressi nel campo delle anestesie. Ed i confini di questo campo non accennano ancora a delinearsi ; allo studioso si schiudono sempre nuovi e vasti orizzonti !

Coll'anestesia locale per infiltrazione, seguendo le norme dettate dal Braun, possiamo compiere innumerevoli atti operativi nelle varie parti del corpo. Per interventi sul bacino e sugli arti inferiori ci rende grandi vantaggi il metodo Bier dell'iniezione subaracnoidea. Mediante iniezioni perineurali in quel plesso o in quel nervo, sotto la cui dipendenza sta il campo di operazione, è possibile secondo Feinberg e Corning ottenere l'anestesia regionale in un arto.

In queste condizioni in cui noi eravamo verso il principio del 1908 esisteva ancora una grande lacuna : l'anestesia locale per infiltrazione ed il metodo lombare non permettevano di praticare le grandi operazioni sugli arti superiori; egualmente il metodo delle iniezioni perineurali perchè troppo poco pratico e spesso insufficiente. A ciò Bier tentò porre un rimedio innovando un nuovo metodo di anestesia: la cosidetta « *anestesia venosa* ».

Via venosa. — Al 37° Congresso tedesco di chirurgia (aprile 1908) Bier (6) fece conoscere al mondo scientifico i risultati dei suoi primi tentativi. Mediante l'iniezione endovenosa di una soluzione di novocaina in arti fatti ischemici aveva potuto compiere grandi operazioni (resezioni, amputazioni, ecc.) sotto la più perfetta anestesia. La tecnica da lui adoperata era questa. Si ischemizza nel miglior modo possibile l'arto con una fascia espulsiva di Esmarch fino al disopra della regione in cui si vuole operare ed ivi si pone un laccio stretto e stabile. Tolta la fascia vien messo al disotto del campo di operazione (per es. al disotto del ginocchio o del cubito se ivi si vuole intervenire) un secondo laccio. Si cerca una vena di grosso calibro con un piccolo taglio trasversale, condotto sotto anestesia locale, la si isola, vi si introduce una cannula e attraverso questa vi si inietta il liquido anestetico. Nella regione compresa fra i due lacci si ha un'anestesia quasi immediata e Bier la chiama « diretta »; dopo qualche tempo, circa 5-6 minuti, compare l'anestesia nella parte posta sotto il laccio periferico o « anestesia indiretta ». Nel 1909 egli ritornò sull'argomento, descrivendo in una comunicazione le particolarità della tecnica ed i risultati ottenuti in 138 interventi sugli arti.

Alcuni chirurghi sperimentarono questa nuova forma di anestesia.

Koutznetzoff e Goldberg (1908) (43) l'hanno adoperata in 15 casi servendosi di una soluzione di cocaina. La considerarono priva affatto di pericoli.

Page e Mac Donald (1909) (62) se ne servirono e con buon successo in 9 interventi (7 amputazioni), in cui esisteva controindicazione alla narcosi.

Jerusalem (38) alla Società medica di Vienna (novembre 1909) riferì su due atti operativi (artrotomia del cubito, estrazione di un proiettile dalla mano con resezione del secondo metacarpo) compiuti felicemente sotto anestesia venosa.

Nella medesima seduta v. Eiselsberg (25) disse che in una donna di 71 anni aveva resecato, previa anestesia venosa, un cubito affetto da tubercolosi perchè esisteva una controindicazione alla narcosi per una grave miocardite.

Mantelli (1910) (52) usò quest'anestesia in 20 operazioni sulle estremità e concluse dicendo: « che se la costrizione dei lacci riesce piuttosto dolorosa per altra parte i vantaggi del metodo di fronte al cloroformio, all'etere, ecc. e di fronte alla rachianestesia sono tali da farlo consigliare vivamente in tutti gli interventi sugli arti ».

Altri chirurghi, Schiassi (70), Catz (15), Hitznot (35), Crescenzi (16) ricordarono nelle loro memorie questo metodo di anestesia venosa.

Via arteriosa. — A pochi mesi dalla prima relazione del Bier, Gojanes (28) all'Accademia di Madrid (novembre 1908) riferì su di « un nuovo metodo di anestesia regionale ». Per mezzo di un ago finissimo iniettava l'anestetico direttamente nelle arterie, previa ischemia dell'arto. Soddisfacentissimi furono i risultati che egli ottenne nei cani con vari anestetici in differenti concentrazioni. Anche nell'uomo in due interventi (amputazione di un braccio; escisione di una cicatrice della mano con una plastica tendinea) usò felicemente questa tecnica.

Anche Ransohoff (66) di recente (1910) consiglia la via arteriosa, ma con una tecnica diversa da quella dettata dal Gojanes. Egli pone, senza fare alcuna ischemia preventiva dell'arto, la benda di Esmarch sopra il campo operatorio, ma stretta in modo da interrompere solamente il circolo venoso e non quello arterioso. Scoperta sotto anestesia locale l'arteria principale con un sottilissimo ago vi inietta secondo la corrente sanguigna una soluzione di cocaina; stringe tosto la fascia sì da ostacolare anche la circolazione arteriosa. Dopo uno-due minuti l'anestesia della parte è perfetta. Applicò questo suo metodo nell'uomo in due casi: in un'amputazione di un avambraccio con iniezione nell'arteria omerale e in un'ablazione di un osteoma dello scafoide con iniezione nella tibiale anteriore.

Fra il fortunato esordire di questa forma di anestesia ed il mancato entusiasmo, associato, quasi direi, ad un senso di diffidenza col quale i chirurghi l'hanno accolta c'è un palese e singolare contrasto. La ragione del fatto è ovvia. Vi è uno spauracchio che si affaccia alla mente di questi, cioè il timore di pericolose conseguenze, specie l'irritazione dei vasi per il contatto delle sostanze anestetiche ed i fenomeni di intossicazione per il passaggio rapido di queste nel circolo generale nel momento in cui si fa cessare l'ischemia.

Desideroso di farmi un giusto concetto sulla praticità o meno di questi metodi di anestesia regionale endovasale volli approfondirmi nell'argomento, sperando di potere alla luce di fatti sperimentali e col sussidio delle osservazioni cliniche da noi raccolte trarre qualche conclusione.

Esperienze.

Metodo generale di ricerca.

Condussi le esperienze in animali (conigli e cani) e sul cadavere.

Produssi l'anestesia in varie parti del corpo dell'animale con ischemia o senza ischemia. Quasi sempre sperimentai sugli arti posteriori che all'occorrenza ischemizzavo con una fascia di gomma di 4 cm. di larghezza. In alcune esperienze cercai di estendere le esperienze a tutto il bacino previa ischemia di tutto il treno posteriore secondo i consigli di Momburg (56). Elevavo il bacino dopo aver prodotta l'ischemia negli arti posteriori; trascorsi 2-3 minuti cingevo l'addome di un laccio abbastanza stretto; davo poi al bacino la posizione inversa; togliievo i lacci alla radice degli arti e li rimettevo nuovamente dopo qualche tempo. In altro ordine di ricerche mi servii di orecchie di conigli.

Come laccio alla radice degli arti e attorno all'addome usai una fascia di gomma, i cui capi fissavo con una pinza; per le orecchie ponevo alla loro base un klemmer speciale a branche leggermente ricurve, che avevo rivestito di tubi di gomma. Ebbi sempre la massima cura che questi lacci e questi klemmer fossero posti con ugual tensione nelle varie esperienze e non comprimessero troppo forte i tessuti sottostanti.

Sperimentando sulle estremità e sulle orecchie dell'animale anestetizzai sempre una di queste, cioè la destra, tenendo l'altra come controllo. L'una e l'altra avevo depilato in vaste zone con idrosolfito di Ca. perchè la fascia espulsiva adattandosi meglio scacciasse il sangue dalla regione che volevo anestetizzare, perchè più facilmente riuscissi a rintracciare i vasi, specialmente le vene superficiali, e perchè messa così bene allo scoperto la pelle potessi da uno sguardo comparativo del colore tra la regione trattata e la regione controllo farmi un giudizio sulla presenza o meno di qualche fenomeno vasomotorio.

L'iniezione della soluzione di anestetico o di altri liquidi venne fatta secondo i metodi di Bier e di Gojanes nelle vene e nelle arterie. Nelle vene si sperimentò iniettando il liquido ora secondo corrente, ora contro corrente; nelle arterie fu provata l'iniezione o con ischemia della regione (Gojanes) oppure senza ischemia (Ransohoff).

Scegliendo il sistema venoso ricorsi alla vena femorale; più spesso preferii la grossa vena che in corrispondenza del ginocchio (coniglio) si vede incrociare il suo lato interno, dirigendosi verso la faccia ventrale della coscia; scegliendo la via arteriosa mi servii della arteria femorale. Quanto all'orecchio tenni sempre la via venosa, innestando l'ago nella vena marginale; per il bacino iniettai il liquido nella vena femorale alla radice della coscia.

Per l'iniezione mi servii di ago cannule molto sottili, che introdotte nel lume del vaso le mettevo in comunicazione mediante un tubo di gomma ad una siringa di vetro graduata. Assicuratomi della buona tenuta di questo insieme di parti iniettavo lentamente il liquido anestetico; liquido che avevo precedentemente riscaldato in un termostato alla temperatura di 37°. Istrumentario, soluzioni da iniettare usai sempre asettici; in ogni manovra curai per quanto mi fu possibile l'asepsi. Nelle esperienze compiute sul cadavere tenni ugualmente la via venosa e la via arteriosa.

Nelle varie serie di ricerche esporrò volta per volta la tecnica particolareggiata da me seguita.

Liquidi per iniezioni endovasali.

Differenti sostanze anestetiche in varie concentrazioni furono adoperate in questa anestesia e nelle sale di laboratorio e nelle sale cliniche.

Nei 138 interventi riferiti da Bier in 131 si usò la novocaina dal 0.25 % all'1 %; novocaina più suprarenina in 39 casi; tropococaina al ½ % in due casi; gm. 0.05 di acoina associata a gm. 0.5 di novocaina in un sol caso. Da queste ricerche cliniche lo stesso Bier è venuto nella convinzione che il miglior mezzo è rappresentato dalla novocaina al ½ %. Piena conferma per gli eccellenti risultati ottenuti fu data da Gojanes, Page e Mac Donald, Jerusalem, v. Eiselsberg, Mantelli.

A Goldberg servì benissimo la cocaina al 0.25 %; pure Ransohoff nelle sue due operazioni adoperò cocaina, ma ad una concentrazione più forte (½ % - 1 %). Negli animali fu da Gojanes sperimentata oltre la novocaina e la cocaina anche l'eucaina.

Per le mie esperienze negli animali, essendo la scelta dell'anestetico della massima importanza, rivolsi subito l'attenzione a quelle sostanze che per le loro proprietà chimico-fisiologiche mi sembrarono le più adatte per questa anestesia.

Nella mia mente eran così delineate le condizioni speciali a cui tali sostanze avrebbero dovuto soddisfare:

a) Essere ben solubili in acqua fisiologica con reazione neutra e possibilmente alcalina; le soluzioni poi essere conservabili e facilmente sterilizzabili.

b) Lasciare trapelare il liquido attraverso le pareti vasali senza alcuna difficoltà. Secondo le vedute moderne sappiamo infatti come la permeabilità di queste pareti, oltre che dipendere dalla filtrazione per una differenza di pressione tra il liquido iniettato e il liquido esterno, dipende ancora dalla diffusione, che è subordinata alla differente costituzione chimica dei due liquidi.

c) Non irritare nè le pareti vasali nè i tessuti che vanno ad imbevere e non diminuire in questi la resistenza di fronte all'azione dei germi e delle tossine, nè ritardare il processo di guarigione delle ferite.

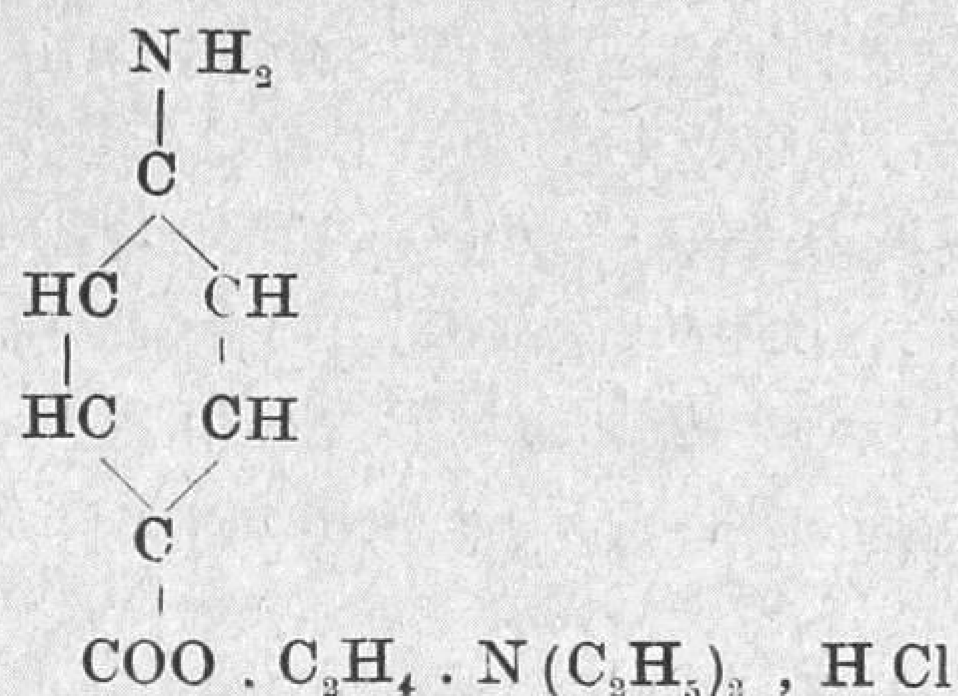
d) Essere poco tossiche, assai meno della cocaina, e contemporaneamente avere una buona azione anestetica; essere poi di tale natura da essere fissate dal protoplasma cellulare e da questo possibilmente attenuate nella loro tossicità. È noto invero come la disintossicazione da parte dei tessuti talora si esplichi solo per determinate sostanze, Kohlhardt (42) ad es. dimostrò la disintossicazione nei tessuti del coniglio rispetto alla stricnina e non riuscì per la cocaina.

e) Potersi la sostanza anestetica combinare con qualche preparato surrenale senza essere disturbata nella sua azione, nè a sua volta disturbare l'azione di quello.

A queste condizioni, passando in rivista la lunga serie degli anestetici, mi parve corrispondessero in modo abbastanza soddisfacente due sostanze: la novocaina e l'alipina. Quest'ultima, per quanto io sappia, non è stata ancora sperimentata per iniezioni endovasali, la prima invece è stata fino ad ora la preferita in questa nuova forma di anestesia.

Riassumo in breve le proprietà di questi due anestetici ed il valore che essi hanno in altre forme di anestesia.

« Novocaina ». La novocaina, preparata per la prima volta da Einhorn e Uhlfelder, è il monocloridrato del *p*-aminobenzoildietilaminoetanolo



Si scioglie nell'acqua nella proporzione di 1 : 1 formando una soluzione di reazione neutra. La soluzione acquosa si lascia mescolare al bicarbonato di sodio senza intorbidarsi, cioè senza che avvenga la separazione della base libera.

La soluzione acquosa di novocaina può essere bollita senza che il preparato si alteri; essa rimane perfettamente limpida in vasi aperti, anche per lungo periodo di tempo.

Secondo le ricerche farmacologiche di Biberfeld (5) « il preparato negli animali anestetizza assai bene e prontamente: la soluzione al 0.25 % in circa 10 m' anestetizza un fascio nervoso isolato. Localmente non produce alcun danno e anche con soluzioni assai concentrate non dà alcun fenomeno di irritazione; anche sotto forma di polvere può il preparato essere portato sopra recenti ferite o sopra tessuti delicati come sulla cornea senza aversi irritazione alcuna. Quanto all'azione generale essa è assai piccola a dosi medie; 0.15 = 0.2 per kg. somministrati sotto la cute del coniglio mentre si piglia col chimografo il tracciato della pressione e del respiro non dànno quasi nessuna modificazione delle curve. Se il preparato viene iniettato nelle vene la pressione si abbassa e il respiro diminuisce nella frequenza e nella ampiezza. La diminuzione della pressione viene determinata dall'essere influenzato il centro vasomotorio; il cuore apparentemente non ne risente punto; un'azione periferica sui vasi non si dimostra. La dose mortale ammonta (per via sottocutanea) da 0.35 - 0.40 per kg. di cavia di fronte a 0.05 - 0.1 di cocaina e 0.15 di stovaina. Nel cane è 0.25 per kg. non ancora mortale di fronte a 0.05 di cocaina e 0.15 di stovaina. Anche nei ratti e nelle rane la novocaina è circa della metà meno tossica della stovaina ». Secondo Heineke e Läwen (32) la dose mortale pel coniglio per via sottocutanea ammonta a gm. 0.75.

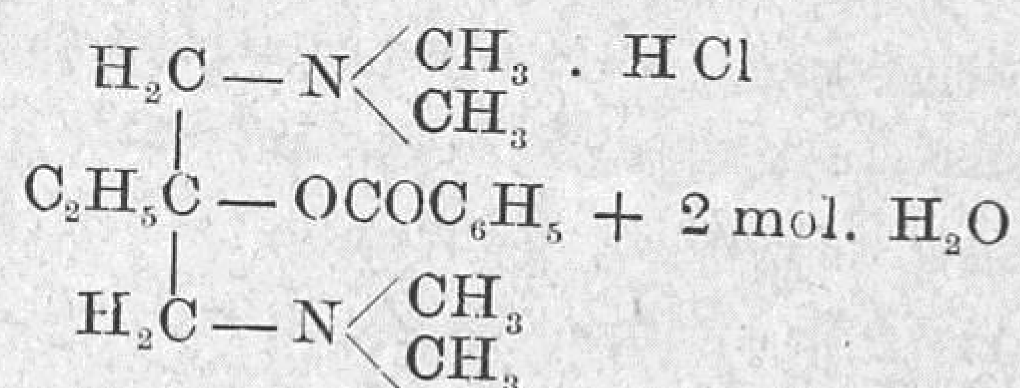
Secondo le accurate e pazienti ricerche cliniche del Braun (12) sull'anestesia locale « la novocaina non ha quasi alcuna azione irritante: anche soluzioni al 10 % vengono riassorbite nelle iniezioni intradermiche senza traccia di alterazioni. Non ha azione periferica sui vasi: soluzioni al 10 % determinano un leggero stato di irritazione con leggera iperemia come tutte le soluzioni saline concentrate e iperosmotiche per le loro proprietà fisiche. Può associarsi alla suprarenina con risultati sorprendenti. In seguito all'iniezione sottocutanea di 0,50 di novocaina non si ebbe alcuna azione tossica ». Secondo le affermazioni comuni la novocaina viene considerata come il migliore dei anestetici locali.

Per l'anestesia rachidiana è da alcuni assai vantata. Nella clinica del Bier per aver ottenuto nel periodo postanestetico frequentemente cefalea ed altri sintomi di irritazione meningea e per avere Wossidlo (84) constatato negli animali una manifesta alterazione dei granuli di Nissl è stata da qualche tempo abbandonata. Anche Braun ne sconsiglia l'uso per la rachianestesia per le sue azioni bulbari.

Läwen (45) ha trovato che la conduzione della sensibilità del nervo ischiatico di rana partato in soluzioni di novocaina in concentrazioni fisiologiche ritorna perfetta entro un tempo minore di fronte alla cocaina, all'alipina, alla stovaina pure in concentrazioni fisiologiche. Heineke e Läwen da ricerche cliniche sperimentali hanno dedotto che la novocaina sulle fibre nervose motorie non presenta alcun vantaggio sugli altri mezzi.

Per parte mia ripetendo le esperienze che l'Albertoni (2) fece riguardo all'azione della cocaina sui movimenti vibratili (spermatozoi, infusori, epitelio vibratile del palato di rana, ecc.) ho constatato che realmente la novocaina è un veleno protoplasmatico di gran lunga inferiore alla cocaina.

« Alipina » — L'alipina, preparata per la prima volta da Hofmann, è il cloridrato del benzoiltetrametil-diamino-etil dimetilcarbinolo.



Per i gruppi amini che contiene è più solubile in acqua e possiede un carattere basico più intenso della stovaina colla quale ha strettissima parentela. Inoltre a differenza della stovaina le soluzioni preparate di fresco sono neutre e non vengono intorbidate da piccole quantità di carbonato di sodio. Aggiungendo anzi alle soluzioni di alipina una goccia di carbonato di sodio essa acquista la proprietà di conservarsi meglio. Di fronte invece ai debolissimi acidi l'alipina è straordinariamente sensibile. Le soluzioni poi non si decompongono alla sterilizzazione mediante breve bollitura.

Secondo le ricerche farmacologiche di Impens (37) la tossicità dell'alipina è molto minore di quella della cocaina; gm. 0.04 di alipina pro kg. per iniezioni sottocutanee determinano solo dei sintomi non pericolosi mentre gm. 0.03 di cocaina pro kg. di cane si può considerare (Mosso) come dose mortale media. Gravissimi fenomeni si osservano dopo iniezioni di 6 cg. di alipina pro kg. Se si innalza la dose a 7 cg. il momento caratteristico di questa intossicazione si può dire rappresentata dal principio alla fine da uno stato di eccitazione psicomotoria. Per il coniglio la dose mortale è di gm. 0.05 per kg. per iniezioni sottocutanee; il quadro dell'intossicazione è press' a poco eguale a quello del cane: si ha un abbassamento dell'attività cardiaca, uno stato di eccitazione e da ultimo convulsioni cloniche.

Ha un'azione vasodilatatrice che è assai più piccola di quella della stovaina e può esser del tutto soppressa con traccie di suprarenina. Secondo Impens applicata localmente allarga i vasi. Iniettata in dosi tossiche dà un notevole abbassamento della pressione e per la forte vasodilatazione e per il rallentamento della funzione cardiaca. In dosi medie dà invece un leggero ma manifesto aumento della pressione, forse consecutivo alla vasocostrizione e all'eccitazione del muscolo cardiaco.

Braun sperimentando su malati con « Hautquaddeln » ha trovato che l'alipina come la stovaina ha un'azione fortemente anestetica, la quale per aggiunta di piccole dosi di suprarenina può essere ancora innnalzata. Esplicherebbe pure come la stovaina nelle soluzioni del 5 % una manifesta azione irritante sui tessuti nel punto di applicazione. Per questo fatto egli la sconsiglia insieme alla stovaina per

l'anestesia locale. Altri invece sono di parere contrario e lodano molto questo preparato usato per via ipodermica, perchè dispiega la sua azione rapidamente e perchè non provoca irritazione nè necrosi dei tessuti. Da ricerche mie personali compiute nella clinica del Bier con iniezioni intradermiche di differenti concentrazioni mi associo all'opinione di questi ultimi, riconoscendo però giusto quanto il Braun ha osservato, cioè che soluzioni abbastanza concentrate irritano i tessuti.

Le mucose secondo le osservazioni di Impens e Seifert vengono assai facilmente imbibite. Seifert (73) ottenne con soluzioni di alipina al 10 % anestesie della schneideriana e del laringe in generale buone come in quelle con cocaina.

Per l'anestesia lombare l'alipina non ha dato in generale buoni risultati perchè si accompagna spesso a fenomeni tossici bulbari.

Come la novocaina da una serie di ricerche comparative che ho compiute, attenendomi alla tecnica dettata da Albertoni, risulta che l'alipina è pure un veleno protoplasmatico debolissimo di fronte alla cocaina.

* * *

Ho sperimentato con novocaina della casa Meister Lucius e Bruning di Höchst sul Meno e con alipina della casa Bayer di Elberfeld. In tutte le mie ricerche pensai di servirmi di quattro determinate soluzioni in acqua fisiologica, che preparavo sempre qualche tempo prima dell' esperimento. Tre di queste erano semplici e di concentrazione crescente, la prima al ½ %, la seconda al 2 %, la terza al 5.48 % per la novocaina, al 6 % per l'alipina (concentrazione fisiologica). Alla quarta soluzione che era del 2 % ho aggiunto 10-15 goccie della soluzione di cloridrato di adrenalina (1 ‰) della casa di Parke e Davis.

Nel cadavere usai liquidi indifferenti; solamente in alcune ricerche dirette a studiare la distribuzione del liquido iniettato nella regione ricorsi a liquidi colorati, per lo più a bleu di metilene.

Risultati e considerazioni.

Per comodità di studio e per dare un ordine alle mie ricerche ho creduto conveniente dividere il campo d'indagine in due parti: azione locale e azione generale di quest' anestesia. A queste farò seguire, perchè lo studio riesca completo, brevi considerazioni e alcune esperienze intorno a questioni intimamente connesse al meccanismo di questa anestesia.

(A) *Azione locale.*

Quanto all'azione locale l'anestesia da noi presa in considerazione può essere studiata successivamente sotto tre punti di vista differenti e cioè in rapporto all'azione dell'ischemia e del laccio, alle conseguenze possibili provocate dalla lesione del vaso per l'iniezione dell'anestetico, all'azione di questo anestetico sui vasi e sui tessuti ischemizzati.

Quali disturbi possa produrre un'ischemia prolungata o un laccio troppo stretto in un arto e quale influenza possa avere in questo una legatura di una vena o la puntura di un'arteria è cosa del resto già nota e per ricerche sperimentali e per osservazioni cliniche. Solo intorno all'azione del liquido anestetico sul sangue e

specialmente sui vasi e sui tessuti, con o senza ischemia, non si è ancora detto parola. Rimettendo ad altro momento l'esame delle prime questioni vengo senz'altro a studiare l'azione di questi anestetici:

a) sul sangue;

b) sui vasi;

c) sugli altri tessuti della regione anestetizzata;

d) su alcuni germi patogeni, sul potere fagocitario dei leucociti e sul processo infiammatorio.

a) *Azione sul sangue* — Se si inietta l'anestetico in una regione ischemizzata dopo un certo tempo avviene che esso si trova a contatto con una certa quantità di sangue, poichè mentre una parte sfugge di solito alla fascia espulsiva un'altra parte entra sempre per i vasi delle ossa, i quali non risentono l'azione compressiva del laccio. Col metodo Ransohoff è da ricordarsi poi che l'anestetico si mescola direttamente al sangue arterioso; inoltre con qualsiasi procedimento succede che allo slaccio della regione quell'anestetico che non ha trapelato attraverso la parete vasale viene a contatto colla massa sanguigna.

Per queste considerazioni era logico che si indagasse anzitutto se le varie soluzioni di anestetici da me preparate esercitavano qualche azione emolitica. Feci a tal uopo queste esperienze in vitro. Raccolsi con tutte le precauzioni di asepsi dalla carotide di un coniglio alcuni cmc. di sangue e lo defibrinai. Di questo ne versai due goccie in ciascuna di cinque provette, delle quali la prima conteneva cinque cmc. di acqua fisiologica (0.80 %) e le altre quattro contenevano cinque cmc. delle differenti soluzioni di anestetici. Misi poi queste provette in termostato a 37° e dopo 24 ore feci la lettura. Ripetei la prova una seconda volta per assicurarmi dell'attendibilità di questi risultati e ne ebbi piena conferma. In questa tabella li ho riassunti:

1	Acqua fisiologica	Sedimentazione dei globuli rossi.	Liquido soprastante incoloro.
2	Novocaina ½ %	Id.	Id.
3	Id. 2 %	Id.	Id.
4	Id. 5.48 %	Liquido leggermente tinto in rosa-chiaro.	
5	Id. 2 % + Adrenalina	Nessuna emolisi come nel n. 1, 2, 3.	
1	Acqua fisiologica	Sedimentazione dei globuli rossi.	Liquido soprastante incoloro.
2	Alipina ½ %	Id.	Id.
3	Id. 2 %	Id.	Id.
4	Id. 6 %	Id.	Id.
5	Id. 2 % + Adrenalina	Id.	Id.

È evidente da questi risultati che delle soluzioni degli anestetici presi in istudio solamente quella di novocaina al 5.48 % esercitava una leggera azione emolitica.

Era bene inoltre che si portasse lo studio ad una questione più fine, cioè intorno all'azione della novocaina e dell'alipina sulla resistenza dei globuli rossi. Di altri alcaloidi a potere anestetico sono state fatte simili ricerche; Manca (51) ad esempio potè dimostrare come la cocaina diminuiva questa resistenza.

Condussi in questo modo le esperienze *in vitro*. A 50 cmc. di una soluzione di novocaina e di alipina al 2 % in acqua fisiologica, concentrazione che presi come

termine medio, aggiunsi 5 cmc. di sangue defibrinato di coniglio e tenni il matraccio in termostato a 37° per 24 ore. Per misurare la resistenza dei globuli rossi preferii alla tecnica di Hamburger (30) quella dettata da Viola (82), che è considerata da parecchi fisiologi come la più attendibile. In una serie di provette che avevo accuratamente lavate con tutte quelle precauzioni che si richieggono in ricerche così delicate versai in ciascuna 5 cmc. di soluzione di Na Cl che da 0.20 % andavano a 0.64 % innalzandosi gradatamente di 0.02 %. In ognuna poi aggiunsi una goccia del sangue, che per decantazione avevo separato dalla soluzione di anestetico. Dopo averle agitate le tenni in termostato alla temperatura di 37°. Trascore 8 ore feci la lettura. Una seconda serie di ricerche compiute con il resto del sangue che mi aveva servito per la prima volta diede risultati perfettamente concordi.

Novocaina.

Soluzioni di Na Cl	Esame macroscopico		Esame microscopico
0.20	Colore rosso-vivo. Nessuna sedimentazione di globuli rossi.		Nessun globulo rosso.
0.22	Id.	Id.	Id.
»	Id.	Id.	Id.
»	Id.	Id.	Id.
0.40	Comincia la sedimentazione dei globuli rossi. Liquido soprastante sempre rosso, scuotendo si fa torbido.		Globuli rossi pallidissimi, molti sono deformati.
»	Id.	Id.	Id.
0.48	Id.	Id.	Id.
0.50	Liquido soprastante roseo		Globuli rossi pallidi a contorni regolari
»	Id.	. . . .	Id.
0.64	Id.	. . . .	Id.

Alipina.

Soluzioni di Na Cl	Esame macroscopico	Esame microscopico
0.20	Nessuna sedimentazione di globuli rossi	Nessun globulo rosso.
0.22	Id.	Id.
»	Id.	Id.
0.28	Comincia la sedimentazione dei globuli rossi	Globuli rossi pallidi e a contorni irregolari.
»	Id	Id.
0.50	Liquido soprastante lievemente roseo.	Globuli rossi ben conservati.
0.57	Liquido soprastante incoloro	Id.
»	Id.	Id.
0.64	Id.	Id.

Non vi ha bisogno di particolari commenti per l'interpretazione di queste tabelle. È facile constatare come il limite di resistenza dei globuli rossi da noi sottoposti all'azione dell'anestetico per il periodo di 24 ore è rappresentato per la novocaina dalla soluzione ipotonica al 0.40 %, per l'alipina al 0.28 %.

In vivo mi sono limitato a indagare se le emazie sotto l'influenza dell'asfissia e il contatto dell'anestetico subivano qualche alterazione. Posi un laccio alla radice di un orecchio di due conigli senza ischemia preventiva e nella vena marginale

iniettai mezzo cmc. di novocaina al 5.49 % nell'uno, mezzo cmc. di alipina al 6 % nell'altro. Ebbi cura appena ritirato l'ago della cannula di comprimere subito la vena in corrispondenza della puntura per evitare la fuoriuscita del liquido e del sangue. Trascorsi 15 m.' feci uscire una goccia di sangue e la sottoposi all'esame microscopico comparando il reperto con quello di un altro preparato microscopico di una goccia di sangue dello stesso animale preso dall'altro orecchio. Da questo studio comparativo non potei rilevare alcuna deformazione nè alterazione dei contorni delle emazie. La disposizione caratteristica a pile di monete non era stata per nulla disturbata. Egualmente la grandezza loro si mostrava normali contrariamente all'asserzione di Mannassein (50) che vide nel sangue asfittico un rimpicciolimento degli eritrociti, rimpicciolimento che egli attribuì al rigonfiarsi di essi per assunzione di acqua. Non era percettibile poi alcuna diminuzione nel colore delle emazie, reperto che collima perfettamente con le conclusioni di Bottazzi (9), che cioè nell'asfissia le emazie subiscono notevoli perdite di sostanze azotate senza che l'emoglobina passi nel sangue.

b) *Azione sui vasi.* La mia attenzione era rivolta alla ricerca di quelle lesioni che potevano dipendere da un' irritazione del liquido iniettato.

Sottoposi a tal uopo all'esame microscopico tratti di vene e di arterie della parte anestetizzata che prelevai in vari momenti dalle esperienze. Comparai il reperto con quello corrispondente a quei tratti di vasi che avevo ricavato dalla parte perfettamente simmetrica a quella iniettata. Nelle anestesie del bacino feci invece l'esame comparativo fra porzioni di vasi di questa regioni e porzioni di vasi posti sopra e sotto di essa. Quanto alla tecnica per l'esame istologico di queste pareti vasali ricorsi alla fissazione in formalina, all'inclusione in paraffina e alla colorazione delle sezioni con ematosselina ed eosina, con tionina, col metodo di Weigert, col van Gieson.

Trascrivo alcune delle esperienze compiute e cioè quelle in cui si ebbe la sopravvivenza dell'animale all'iniezione dell'anestetico. Dopo aver tratteggiata la storia di ciascun esperimento (e ciò per non cader in seguito in ripetizioni inutili) verrò all'esposizione di quanto mi fu dato riscontrare all'esame microscopico delle pareti vasali.

Esperienza I. — (5 ottobre 1909). Coniglio: peso gm. 2800. Ischemia dell'arto posteriore destro Iniezione intravenosa (vena safena) secondo corrente di 16 cmc. di novocaina al 2 %. L'anestesia è perfetta, invero l'animale non risente di alcun stimolo portato sulla parte (bruciature col termocauterio, schiacciamento dei tessuti con pinze). Durata dell'ischemia 15 m.' Tolto il laccio non si nota alcun fenomeno di intossicazione acuta. Vi ha solo un po' di dispnea e tachicardia. Nella regione anestetizzata nulla di anormale. Trascorsi 20 m'. il coniglio era ritornato perfettamente normale; così si mantenne nei giorni successivi. Al 10° giorno prelevai dal l'arto un tratto della vena e dell'arteria femorale

Esame microscopico L'avventizia è normale; nella sua trama connettivale non vi è alcuna traccia di infiltrazione parvicellulare. La tunica media ha le sue fibre elastiche regolari, normalmente ondulate e le sue fibre muscolari prive di fatti degenerativi. L' intima ha uno strato endoteliale continuo, i cui elementi cellulari non mostrano alcuna tendenza alla proliferazione nè fenomeni di degenerazione. Il reperto microscopico è perfettamente corrispondente fra i vasi iniettati e quelli controlli.

Esperienza II. — (5 ottobre 1909). Coniglio: peso gm. 2950. L'esperienza viene condotta nelle identiche condizioni dell'esperienza prima. Iniezione di 15 cmc. di alipina al 2 %. Perfetta anestesia. Si toglie il laccio dopo 15 m'. e l'animale si mantiene normale; dopo circa 10 m'. dallo slaccio questi entra in uno stato di agitazione con intensa tachicardia. Questi fenomeni cessano nel periodo di altri 10 m'. Nell'arto vi ha un leggiero edema.

Esame microscopico. L'avventizia, la muscolare, e l'intima dell'arteria e della vena presentano lo stesso reperto di quelle non iniettate. Si può ripetere ciò che è stato detto a proposito dell'esperienza prima.

Esperienza III. — (9 ottobre 1909). Coniglio: peso gm. 2400. Ischemia dell'arto posteriore destro. Iniezione contro corrente nella vena femorale di 18 cmc. di novocaina al 5.48 %. Perfetta anestesia. Durata dell'ischemia 20 m'. Tolto il laccio l'animale non presenta alcun segno di intossicazione. All'undecimo giorno uccido il coniglio e prelevo un tratto della vena femorale dei due arti.

Esame microscopico. Vena. In alcune sezioni in mezzo al connettivo lasso dell'avventizia si notano alcune zone di infiltrazione parvicellulare, che stanno vicino e alcune volte disposte perifericamente ai capillari e alle piccole venuzze. Gli elementi cellulari sono piccoli, rotondeggianti, fortemente colorati, addossati gli uni agli altri. Nella tunica media le fibre elastiche presentano fatti degerativi (m. Weigert): hanno perduto la normale ondulatura, sono irregolari, discontinue, piene di granulazioni Nessuna alterazione degna di nota a carico delle fibro-cellule muscolari. Negli ultimi strati periferici di questa tunica si riscontra in qualche sezione un'infiltrazione di elementi piccoli, infiltrazione che ha carattere piuttosto diffuso. Nell'intima l'endotelio ha perduto il suo aspetto caratteristico: è irregolare, di aspetto como frangiato, ispessito per una forte proliferazione dei suoi elementi cellulari. In una sezione già a medio ingrandimento si rilevano ben distinti 4-5 e più strati di cellule sovrapposte, la maggior parte allungate, fusiformi, a nucleo piccolo e fortemente colorato, col maggior asse diretto verso il centro del vaso. Nella fig. 1ª, in cui è rappresentata la sezione della vena femorale è visibile questa alterazione endoteliale. Arteria. L'avventizia, la tunica media e l'intima sono normali.

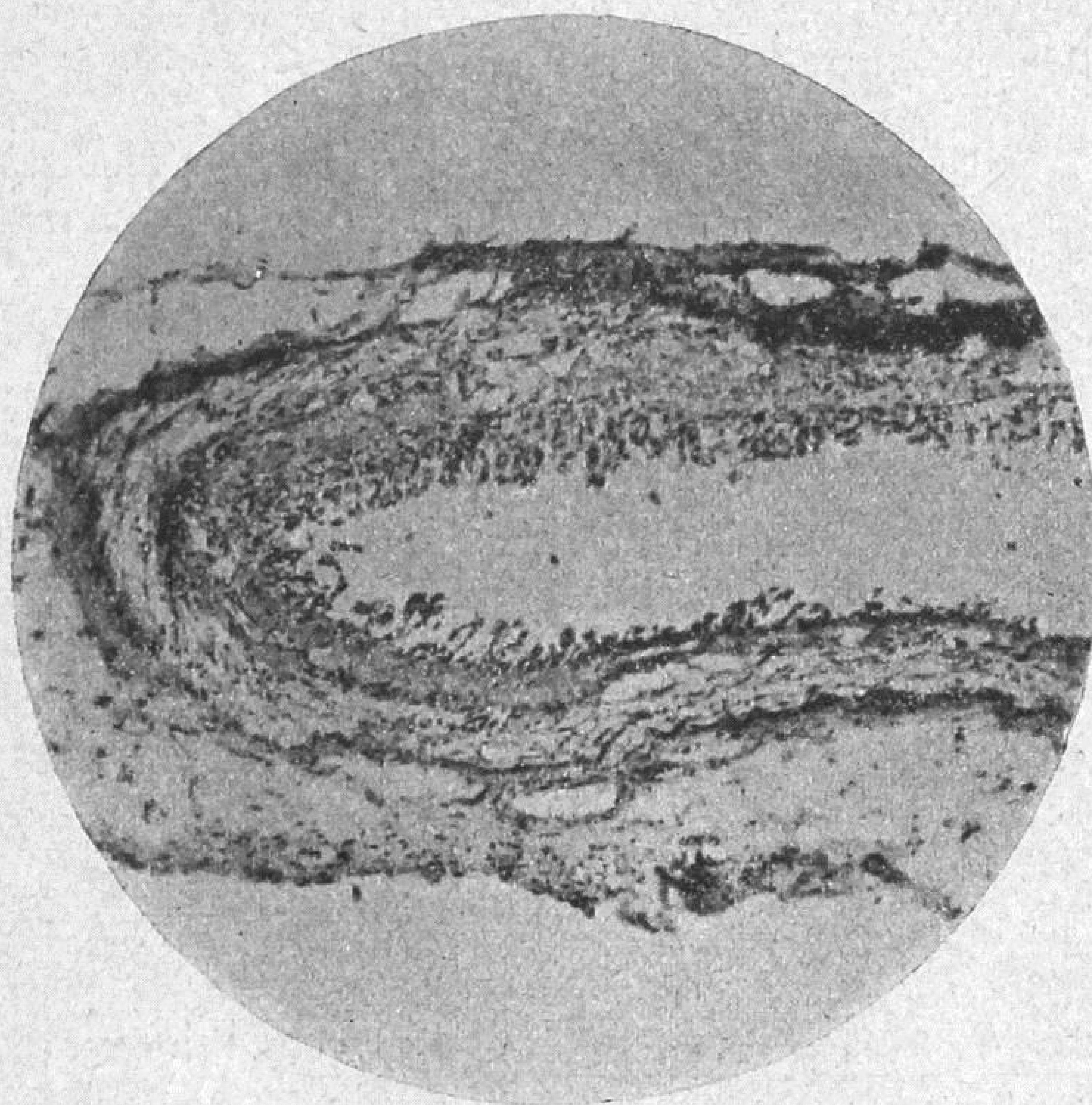


Fig. 1ª

Esperienza IV. — (9 ottobre 1909). Coniglio: peso gm. 2600. L'esperienza vien condotta nello stesso modo della terza. Iniezione di 15 cmc. di alipina al 6 %. Buona anestesia. Si toglie il laccio dopo 20 m'. Appena compiuta questa manovra l'animale cade in preda ad un forte stato di eccitazione; ha forte dispnea e tachicardia. Trascorsi 20 m'. permane solo una leggiera dispnea. Mezz'ora dopo il coniglio è normale. Nei giorni successivi si nota che l'animale ha perduto la sua vivacità. Dimagrisce.

Esame microscopico. Vena. Nell'avventizia vi sono zone di infiltrazione parvicellulare, assai piccole, diffuse. Nella media si presentano normali tanto le fibro-cellule muscolari come le fibre elastiche. Nulla a carico dell'endotelio dell'intima. Arteria. Avventizia, muscolare, intima, normali.

ESPERIENZA V. — (3 dicembre 1900. Coniglio: peso gm. 2400. Ischemia dell'arto posteriore destro. Iniezione nella vena femorale contro corrente di 18 cmc. di novocaina al 2 % con aggiunta di adrenalina. Anestesia perfetta. Durata dell'ischemia 20 m'. Tolto il laccio il coniglio non accusa il più piccolo segno di intossicazione. Mantiene nei giorni successivi la sua vivacità. Ucciso all'undecimo giorno prelevo alcuni tratti di vasi degli arti.

Esame microscopico. Le tre tuniche appaiono normali e nella vena e nell'arteria.

ESPERIENZA VI. — (3 dicembre 1909). Coniglio: peso gm. 1900. L'esperienza viene condotta come nella quinta. Iniezione di 10 cmc. di alipina al 2 % con adrenalina. Dopo 20 m'. si toglie il laccio. Nessun fenomeno che riveli un'intossicazione acuta dell'animale. Anche nei giorni seguenti si mantiene normale

Esame microscopico. Vena. L'avventizia non presenta nulla degno di nota. Nella media col metodo di Weigert sono evidenti alterazioni del sistema delle fibre elastiche: sono irregolari, frammentate, granulose. L'intima presenta un endotelio continuo, perfettamente normale.

ESPERIENZA VII. — (2 gennaio 1910). Coniglio: peso, gm. 1600. Ischemia del bacino. Durante l'applicazione del laccio intorno all'addome l'animale emette delle grida. Iniezione nella vena femorale secondo corrente di 21 cmc. di novocaina al 2 % con aggiunta di adrenalina. Anestesia perfetta prima della regione del bacino poi degli arti posteriori. L'animale ha dispnea e forte tachicardia. Durata dell'ischemia 5 m'. Tolti i lacci l'animale presenta una paresi della gamba sinistra e paralisi destra: persiste la tachicardia e la dispnea. Nei giorni successivi l'animale ha diarrea e dimagrisce fortemente. Morte al nono giorno. Prelevo per l'esame un tratto della vena e delle venè iliache, dell'aorta e delle arterie iliache.



Fig. 2ª.

Esame microscopico. Vene. Vena cava. Nel connettivo lasso perivascolare e nell'avventizia vi ha un'infiltrazione parvicellulare, che in alcune sezioni è diffusa e distribuita a preferenza attorno ai piccoli vasi, serpeggiante di solito lungo il decorso dei fasci connettivi; in altre invece si presenta sotto forme di zolle, ora grandi, ora piccole, quasi sempre ben circoscritte. Nella Fig. 2ª che ritrae l'immagine di quel connettivo lasso che sta in diretto rapporto colla cava è evidente una di tali masse di infiltrazione parvicellulare. La tunica media osservata col metodo Weigert non mostra alcuna alterazione delle fibre elastiche. L'intima è normale. Arterie. Aorta e arterie iliache. Avventizia, tunica media e intima normali.

ESPERIENZA VIII. — (2 gennaio 1910). Coniglio: peso gr. 1800. L'esperienza viene condotta come nella settima. Iniezione di 18 cmc. di alipina al 2 % con adrenalina. Perfetta anestesia prima del bacino poi degli arti posteriori. Trascorsi 15 m'. vien tolto il laccio addominale Si constata la paralisi di tutto il treno posteriore, paralisi che nel periodo di 4 ore cede il posto ad una paresi. 24 ore dopo questa è scomparsa. Nei giorni seguenti l'animale è meno vivace, tiene il pelo arruffato, non mangia, ha diarrea. Forte dimagrimento. Morte in settima giornata.

Autopsia. Cavo peritoneale: non vi ha liquido, la sierosa è lucente, le anse intestinali sono vuote; solo la mucosa del grosso intestino si presenta arrossata e con qualche focolaio emorragico. Esame microscopico. L'avventizia, la muscolare e l'intima della vena e dell'arteria sono normali.

Delle otto esperienze la 1ª, 3ª, 5ª e 7ª si riferiscono alla novocaina; queste hanno per corrispondenti le 4 rimanenti che si riferiscono all'alipina.

Riassumendo: alterazioni delle pareti vasali sono state riscontrato assai gravi e diffuse nella esperienza 3ª, in cui si era adoperata novocaina al 5.48 %. In tutte tre le tuniche della vena sono evidenti lesioni: infiltrazione parvicellulare dell'avventizia, degenerazione del sistema delle fibre elastiche nella media, proliferazione dell'endotelio nell' intima.

In tre animali si ebbero alterazioni meno profonde e interessanti solo uno dei tre strati delle pareti vasali. Nella esp. 4° in cui venne iniettata alipina al 6 % e nella 7° in cui si iniettò novocaina al 2 % con adrenalina si notarono focolai di infiltrazione leucocitaria nell'avventizia; nella 6° in cui fu usata alipina al 2 % con adrenalina si notò invece solo una degenerazione del sistema delle fibre elastiche della media.

Particolare attenzione portai alle arterie femorali nell'esp. 5° e 6°, alla parete aortica nella esp. 7° e 8°, nelle quali si adoperò anestetico con aggiunta di adrenalina; ma non apparve in esse la più piccola alterazione. Nella tunica media, che si può considerare come la più sensibile agli stimoli, le fibre elastiche e le fibre muscolari presentavano i medesimi caratteri che nei vasi controlli. Questo fatto ha per noi una certa importanza. Non contraddice, è vero, quanto fu constatato da parecchi sperimentatori (Josuè (39), Erb (26), Rzentkowski (69), Braun (11), Sturli (77), Fischer (27), Torri (79), D'Amato e Faggella (19), Boveri (10), Loeper (47), Ditmold (22), Schirokogoroff (71), Egidi (24)) cioè che le iniezioni intravenose di grandi dosi di adrenalina o di estratto di capsule surrenali a dosi rifratte può determinare lesioni arteriose specie aortiche (a preferenza lesioni della media: degenerazioni profonde delle fibre elastiche e delle fibro-cellule muscolari, ipertrofia di queste ultime; ispessimenti a focolaio; placche calcaree; aneurismi); però dimostrerebbe come piccole dosi del preparato surrenale da noi adoperato, benchè lasciato direttamente in contatto per 15, 20 m' colla parete arteriosa non influiscano dannosamente su di questa.

Del resto dobbiamo ricordare che il reperto delle lesioni arteriose e specialmente aortiche riscontrate nei conigli adrenalizzati dagli AA. sopra citati, fatta eccezione di Boveri, che sperimentò nelle scimmie, è stato infirmato dalle osservazioni di lesioni spontanee dell'aorta di quegli stessi animali fatte da Miles e Johnstone (54), Lucien e Parisot (49) Ophüls (60), Egidi, alterazioni che microscopicamente presentano alle volte grande somiglianza con quelle descritte come consecutive alle iniezioni di adrenalina.

Se le alterazioni riscontrate nella parete della vena femorale, fatti degenerativi delle fibre elastiche nella esp. 6°, infiltrazione parvicellulare diffusa nell'avventizia nell'esp. 7°, siano state prodotte dalla presenza dell'adrenalina è difficile affermarlo come escluderlo. L'esser rimaste perfettamentee integre le pareti venose nell'esp. 1° e 2°, in cui si usarono le stesse soluzioni di anestetico (2 %), ma senza preparato surrenale, ci potrebbe far supporre che queste alterazioni fossero tutte a carico di quest'ultimo. Non abbiamo però nulla nelle nostre esperienze che possa dar valore a questa supposizione; invero l'anestetico da noi adoperato potrebbe avere irritato i vasi di un coniglio e non quelli corrispondenti di un altro. Solamente esperienze condotte nello stesso animale coll'iniettare nel sistema vasale di un arto la soluzione di anestetico e nel sistema vasale di un altro arto la stessa soluzione con adrenalina avrebbero potuto farci luce. Lasciando per ora così indecisa la questione voglio ricordare come a mia conoscenza nessuno ha mai fissata l'attenzione sulle alterazioni che può dare l'adrenalina nelle pareti venose. Lo studio sarebbe senza dubbio interessante al pari di quanto si è fatto per le arterie e per i vasi linfatici (Donzello e Vito Tardo (23)).

***

c) *Azione sugli altri tessuti della regione anestetizzata.* — In alcuni animali che erano venuti a morte dopo l'esperienza (per es. esp. 7° e 8°) o per fatti di intossicazione o per un'emorragia attraverso la ferita praticata portai la mia osservazione microscopica ai tessuti dell'arto comparandoli con quelli dell'arto non iniettato.

Se la morte era avvenuta solo qualche ora dopo l'esperimento tutti i tessuti ma specie il connettivo si mostravano edematosi al taglio, i tronchi nervosi erano assai ingrossati e facevano contrasto con quelli della parte simmetrica. Vi era un pallore quasi sempre ben marcato delle masse muscolari.

Nei 6 conigli delle esperienze precedenti e che sacrificai in media al 10° giorno dall'iniezione per prelevare tratti di vasi non rilevai macroscopicamente alcun fatto degno di nota: connettivo sottocutaneo, muscoli, nervi, midollo osseo presentavano un egual aspetto.

Portai l'esame microscopico al midollo osseo e a un tronco nervoso per indagare se nel primo esistevano segni di iperfunzione e se nel secondo vi erano fatti degenerativi a carico della guaina mielinica. È noto invero come sostanze anestetiche possono alterare l'intima struttura degli elementi del sistema nervoso periferico. Verebely e Hortváth (81) ad es. studiando l'azione della cocaina e del cloruro di etile, applicati localmente, sui corpuscoli nervosi del mesentere di gatto e del becco di anitra notarono lesioni microscopiche ben evidenti.

Del midollo osseo (esp. 1ª-2ª, 5ª-6ª) feci preparati a secco per strisciamento che colorai col May-Grünwald, con la soluzione mista di ematossilina ed eosina. Da un esame comparativo dei vari preparati di midollo osseo dell'arto trattato e dell'arto controllo non mi apparvero differenze degne di nota. Il numero dei globuli rossi nucleati, dei grossi leucociti mononucleati, dei leucociti polinucleati e dei mielociti erano pressochè eguali. Come tronco nervoso scelsi una porzione di nervo ischiatico (3°, 4°). Lo fissai in formalina al 10 % e lo sottoposi al taglio col microtomo congelatore. Colorai le sezioni con il metodo di Weigert e col Sudan. La guaina mielinica apparve regolarmente disposta, a contorni netti e senza segni di degenerazione grassa.

***

d) *Azione sui germi patogeni, sul potere fagocitario dei leucociti e sul processo infiammatorio.* — Il liquido anestetico attraversate le pareti dei capillari e delle venuzze penetra nelle vie linfatiche perivascolari, quindi negli spazi intercellulari mescolandosi ai liquidi che normalmente circolano in essi. Sorge però spontaneo il timore che l'anestetico rappresentando una sostanza assolutamente estranea al normale metabolismo cellulare porti qualche influenza dannosa sulle proprietà biologiche delle cellule, specie di quelle che per un fatto patologico, sia semplice che specifico, possono offrire minore resistenza.

Sono state fatte nel campo clinico alcune osservazioni che destano in noi un certo interesse. Spiess (75) cospargendo le ferite con polvere di ortoformio o bagnandole con soluzioni di novocaina, facendo iniezioni attorno ai foruncoli di novocaina, di nirvanina osservò che il processo infiammatorio non si manifestava se si riusciva a sopprimere la conduzione sensitiva nelle vie nervose centrifughe, che un focolaio infiammatorio già esistente per mezzo dell'anestesia poteva esser condotto assai presto a guarigione.

In altre esperienze studiò il potere terapeutico degli anestetici sul carcinoma del topo (76) e con buoni risultati.

Gilchrist (29) seguì l'es. dello Spiess trattando i carcinomi dell'uomo con iniezioni locali di cocaina. Egli vanta buoni risultati.

Rosenbach (67) condivide l'opinione di Spiess intorno al processo infiammatorio e crede alla favorevole azione dell'applicazione locale di sostanze anestetiche.

Taliani (78) applicando la novocaina su ulcerazioni ha osservato: aumentare la diapedesi dei leucociti, farsi il pus di miglior carattere, migliorare il fondo dell'ulcerazione.

Questi risultati sono scarsi e incerti; non tutti poi meritano la nostra fiducia perchè non convalidati da accurate ricerche di controllo. In vista di ciò pensai di portare l'esperimento su tre importanti questioni connesse tra di loroda un certo legame, cioè: 1° come l'anestetico influenzi i germi patogeni; 2° come l'anestetico influenzi il potere fagocitario dei globuli bianchi; 3° come l'anestetico influenzi il processo infiammatorio.

1° *Come l'anestetico influenzi i germi patogeni.* — Ho studiato la questione *in vitro* scegliendo due germi: uno molto resistente agli agenti esterni, lo stafilococco piogene aureo; ed uno poco resistente, il bacillo del tifo. L'uno e l'altro erano assai attenuati per i ripetuti passaggi che avevano subito in culture artificiali.

Seguii questa tecnica: da culture in agar dei germi, ottenute di recente, feci una sospensione di questi in acqua fisiologica nel rapporto di un'ansa in 10 cmc. Di questa sospensione misi una goccia in ognuna di 5 provette contenenti 10 cmc. di liquido. Nella 1ª stava acqua fisiologica, nelle altre l'anestetico nelle concentrazioni di cui altre volte riferii e per ordine crescente. Dopo aver bene agitato portai le provette in termostato alla temperatura di 37°. Trascorse 16 ore feci culture a piatto in agar che posi nel termostato, 24 ore dopo lessi i risultati, o per meglio dire, feci uno studio comparativo fra lo sviluppo delle colonie nelle due serie di culture.

La novocaina e l'alipina anche nelle soluzioni più concentrate non avevano influenzato menomamente sulla vitalità dello stafilococco e del bacillo del tifo: lo sviluppo delle colonie era rigoglioso; non vi era differenza apprezzabile fra l'una e l'altra.

2° *Come l'anestetico influenzi il potere fagocitario dei globuli bianchi.* — Di alcuni composti semplici a potere anestetico è stato studiato il meccanismo della loro azione in organismi semplici. Demoor (20) trattando le cellule dei peli della Tradescantia con cloroformio e paraldeide, i fratelli Hertwig (33) con le medesime sostanze trattando le cellule sessuali degli echinodermi, Kuhne (44) sottoponendo alcuni infusori ed amebe all'influenza dell'H avrebbero osservato che dopo un breve periodo di eccitazione si ha la completa paralisi, poi in seguito la morte della sostanza protoplasmatica.

Alle medesime conclusioni giunsero altri sperimentando con basi organiche. Rossbach (68) ad es. osservò che alcuni alcaloidi eccitavano poi paralizzavano gl'infusori; risultati uguali ottenne Albertoni colla cocaina. I fratelli Hertwig (34) trattando le uova degli echinodermi con chinina e cocaina constatarono anomalie nei processi di fecondazione e di segmentazione.

Per parte mia volli indagare in qual maniera e in che grado la novocaina e l'alipina influenzavano i leucociti nelle proprietà fagocitarie, proprietà che si possono considerare come l'esponente dell'attività del loro protoplasma. Anche Achard (1) recentemente ha studiato gli effetti di due sostanze anestetiche, la cocaina e la stovaina, sull'attività e insieme sulla resistenza dei globuli bianchi ed è venuto a questi risultati: « *in vitro* la cocaina e la stovaina a dosi deboli (1 %) la diminuiscono ; *in vivo* le proprietà dei leucociti nell'anestesia rachidiana non sono modificate dalla stovaina, ma l'attività è indebolita dalla cocaina a dosi forti ».

Seguii per queste ricerche la seguente tecnica. Iniettai una sospensione di aleurone nel cavo peritoneale di un coniglio. Dopo 20 ore per mezzo di un tubo di vetro capillare, infisso nell'addome attraverso un piccolo occhiello della pelle fatto con le forbici, raccolsi del liquido peritoneale. Ripetei più volte questa manovra allo scopo di distribuire questo liquido in discreta quantità e in parti uguali in due serie di cinque piccole provette, contenenti ciascuna mezzo cmc. di liquido: H_2O fisiologica nella prima, le varie soluzioni di anestetici nelle altre. Aggiunsi poi a ciascuna una minima quantità di polvere di carminio (m. di Metschnikoff). Perchè la quantità di questo fosse piccolissima e contemporaneamente pressochè uguale ricorsi a questo speciale artificio. Immergevo in un vasetto contenente carminio un ago il cui estremo a copocchia avevo in antecedenza bagnato in acqua fisiologica. Si raccoglieva intorno a questo per adesione una certa quantità di polvere di carminio, che distribuivo agitando l'ago nel tubetto. Misi poi le due serie dei piccoli tubi in termostato a 37° per 6 ore ed ebbi cura poi di agitarli ogni ora. Mi accinsi in seguito a far l'esame microscopico dei liquidi con il contaglobuli di Thoma-Zeiss. A fine di comparare l'attività fagocitaria dei leucociti sotto l'influenza delle varie soluzioni di anestetici contai per ogni esame 100 leucociti, tenendo conto di quelli che presentavano nel loro interno granuli di carminio. Ottenni queste cifre:

		Novocaina		Alipina	
1	H_2O fisiologica	...	56	...	59
2	½ %.	...	65	...	74
3	2 %.	...	44	...	68
4	5.48 % (Novocaina) 6 % (Alipina).	...	37	...	66
5	2 % + Adrenalina	...	53	...	80

Per i risultati ottenuti credo si possa affermare che le varie soluzioni da noi adoperate di novocaina e di alipina non paralizzano, nè uccidono i leucociti. Il fagocitismo per i granuli di carminio si è manifestato ed in modo assai evidente in tutti i tubetti; solo per la novocaina nella concentrazione del 5.48 % pare un po' attenuato.

Avrei potuto studiare la reazione fagocitaria dei leucociti anche *in vivo* richiamando ad es. nel peritoneo di una cavia o di un coniglio molti leucociti previa iniezione di qualche sostanza stimolante, brodo, aleurone, e poscia iniettando nello stesso culture di batteri o speciali polveri. I risultati che avrei ottenuto dal conteggio dei fagociti del liquido peritoneale estratto non sarebbero stati molto attendibili in base alle considerazioni, anzitutto che parecchi granuli e parecchi germi avrebbero potuto abbandonare presto il cavo peritoneale, secondariamente perchè sperimentando su diversi conigli non si sarebbe potuto fare uno studio comparativo, conoscendo quanto possa variare da animale ad animale l'affluenza dei leucociti ad uno stimolo e l'attività di questi stessi.

3° *Come l'anestetico influenzi il processo infiammatorio.* — La presente questione deve studiarsi non dal punto di vista dell'influenza che possono recare la sottrazione della parte anestetizzata al sistema nervoso o le modificazioni di circolo consecutive allo slaccio dell'arto e per effetto dell'ischemia e per un'azione speciale del liquido iniettato, tenendo conto della transitorietà sia della prima come delle seconde. Crederei invece più logico, qualora si consideri l'anestetico (novocaina o alipina) come un veleno catalitico (veleno che secondo le teorie di Naegeli (58) e di Loew (46) altera l'architettura del protoplasma cellulare, forse disturbandone anche i movimenti intermolecolari di questo) ossia come una base organica, che secondo Loew combinandosi con le proteine « produce un disturbo dell'equilibrio nel protoplasma », che s'indirizzassero le esperienze a queste indagini: cioè se le sostanze da noi adoperate disturbano in qualche modo l'anormale reazione dei tessuti ad uno stimolo flogogeno.

A tal fine feci tre serie di esperienze: produssi in una regione dell'animale un'anestesia venosa e contemporaneamente vi portai uno stimolo flogogeno; produssi l'anestesia venosa quando l'infiammazione cominciava a manifestarsi; produssi l'anestesia venosa quando l'infiammazione era nella sua massima intensità.

Mi sono servito delle orecchie di coniglio che si prestano molto per simili ricerche. L'orecchio sinistro tenni come controllo del destro. Seguii per l'anestesia di questo quei particolari di tecnica di cui dissi più sopra. Fissai la durata dell'ischemia a 10 m'. Sperimentai per ciascuna serie di esperienze su 5 conigli: iniettai nel 1° H_2O fisiologica, negli altri quattro le solite soluzioni anestetiche. Fissai la quantità di liquido da iniettare per la vena marginale ad un cmc. Come stimolo flogogeno, anzichè ricorrere all'introduzione nei tessuti di corpi estranei, come perle di vetro, fili di seta, sferule di alcali caustici, ricorsi ad un germe piogeno: lo stafilococco aureo. Essendo questo molto attenuato, mediante alcuni passaggi in conigli l'ottenni di tal virulenza da produrre in sospensione nel rapporto di 1 % di H_2O fisiologica, iniettato sotto la cute del coniglio, una forte infiammazione locale. Di tale sospensione fissai la dose, in seguito ad alcune esperienze di prova, ad $^1/_4$ di cmc. che iniettavo nel connettivo sottocutaneo della parte media della faccia dorsale dell'orecchio. Nei giorni successivi seguivo lo svolgersi del processo infiammatorio.

(α) *L'anestesia venosa e contemporaneo stimolo flogogeno.* — Nelle seguenti tabelle riassumo i risultati ottenuti, esprimendo con D orecchio destro, con S orecchio sinistro (controllo), $D > S$: focolaio infiammatorio dell'orecchio destro più intenso che nel sinistro.

Num.		18 luglio 1909	21 luglio	23 luglio	26 luglio
75	H_2O fisiologica	Iniezione dello stafilococco nelle due orecchie ed iniezione endovasale nell'orecchio destro.	D > S	D = S	—
59	Novocaina ½ %		D > S	D > S	—
65	Id. 2 %		D = S	D = S	—
58	Id. 5.48 %		D > S	D > S	Permane in D
60	Id. 2 % + Adrenalina		D > S	D > S	Id.

Nei conigli 59 e 58 l'infiammazione dell'orecchio anestetizzato fu più intensa e più duratura che nell'altro non anestetizzato. In tutti, fatta eccezione del 65, l'infiammazione dell'orecchio destro fu più estesa che a sinistra.

Num.		28 luglio 1909	1° agosto	3 agosto	6 agosto
70	H_2O fisiologica	Iniezione dello stafilococco nelle due orecchie ed iniezione endovasale nell'orecchio destro.	D = S	D = S	—
68	Alipina ½ %		D = S	D = S	—
57	Id. 2 %		D = S	+	...
56	Id. 6 %		D > S	D > S	Permane in D
73	Id. 2 % + Adrenalina		D > S	D > S	D > S

Nel coniglio 56 iniettato con alipina al 6 %, nel 73 iniettato con alipina al 2 % con aggiunta di adrenalina si ebbe a destra un focolaio infiammatorio molto esteso con forte edema di tutto l'orecchio. Nel 73 si ebbe successivamente a destra la formazione di un grande ascesso che terminò con una vasta necrosi della parte centrale dell'orecchio. Il coniglio 57 dopo alcuni giorni venne trovato morto; all'autopsia non si potè dall'esame dei principali organi desumere la causa della morte. In tutti i conigli venne osservato che l'estensione del focolaio infiammatorio si faceva assai maggiore nell'orecchio in cui era stata praticata l'iniezione endovenosa. In alcuni, come nel 68 e 56, l'infiammazione si diffondeva fin sulla pelle della testa.

(β) *L'anestesia venosa quando l'infiammazione comincia a manifestarsi.*

Num.		18 luglio 1909	20 luglio	21 luglio	23 luglio	26 luglio
61	H_2O fisiologica	Iniezione dello stafilococco nelle due orecchie.	Iniezione endovasale nell'orecchio destro.	D = S	D = S	—
62	Novocaina ½ %			D > S	D > S	Permane in D
72	Id. 2 %			D = S	D > S	Id.
69	Id. 5.48 %			D > S	D > S	Id.
55	Id. 2 % + Adrenalina			D > S	D > S	Id.

Nell'orecchio destro si ha in generale un processo infiammatorio più intenso che nel sinistro non iniettato. In esso l'edema è generalizzato e assai forte, sì da far pendere l'orecchio lateralmente alla testa; è inoltre assai lento a risolversi.

L' infiammazione non ha tendenza ad estendersi e rimane sempre localizzata come prima dell'anestesia.

Num.		18 luglio 1909	20 luglio	21 luglio	23 luglio	26 luglio
52	H_2O fisiologica	Iniezione dello stafilococco nelle due orecchie.	Iniezione endovasale nell'orecchio destro.	D = S	—	—
71	Alipina ½ %			D = S	D > S	—
54	Id. 2 %			D = S	D > S	D = S
50	Id. 6 %			D > S	D > S	Permane a D
63	Id. 2 % + Adrenalina .			D = S	D > S	Id.

L'intensità del processo infiammatorio, se si fa eccezione del coniglio 50, che ebbe iniettata l'alipina al 6 %, si mostrò presso a poco eguale nelle due orecchie; si ebbe però in generale una maggiore durata del processo. L'edema si ebbe forte in tutte le orecchie iniettate. Non vi fu nessuna tendenza del focolaio infiammatorio ad estendersi.

(γ) *Anestesia venosa quando l'infiammazione è nella sua massima intensità.*

Num.		18 luglio 1909	22 luglio	24 luglio	26 luglio	30 luglio
48	H_2O fisiologica	Iniezione dello stafilococco nelle due orecchie.	Iniezione endovasale nell'orecchio destro.	D = S	D = S	—
51	Novocaina ½ %			D > S	D = S	—
49	Id. 2 %			D > S	+	..
74	Id. 5.48 %			D > S	D > S	D > S
64	Id. 2 % + Adrenalina			D > S	D > S	D > S

L'edema dell'orecchio destro fu marcatissimo in tutti i conigli dopo l'iniezione delle soluzioni. L'infiammazione non mostrò alcuna tendenza ad estendersi, fu però più acuta. Fu ancora più lenta a risolversi nei conigli 76 e 74 che ricevettero l'uno la novocaina al 6 %, l'altro la novocaina al 2 % con adrenalina.

Num.		18 luglio 1909	20 luglio	24 luglio	26 luglio	30 luglio
53	H_2O fisiologica	Iniezione dello stafilococco nelle due orecchie.	Iniezione endovasale nell'orecchio destro.	D = S	—	—
66	Alipina ½ %			D = S	Permane in D	—
67	Id 2 %			D = S	—	—
47	Id. 6 %			D > S	D > S	D = S
46	Id, 2 % + Adrenalina .			D > S	D > S	D > S

Forte edema nell'orecchio destro dopo l'iniezione dell'anestetico soprattutto marcato nel coniglio 46. Il focolaio infiammatorio non subì alcuna estensione in seguito all'iniezione endovenosa. Fu più intenso e lento a spegnersi nei conigli 46 e 47. In quest'ultimo si ebbe la necrosi della parte infiammata.

Fermiamoci a considerare il fenomeno dell'edema e la reazione infiammatoria osservata nei nostri conigli.

In tutte le orecchie iniettate si ebbe edema; questo apparve più intenso e duraturo dopo l'iniezione endovenosa di anestetico, specie quando a questo stava aggiunta adrenalina. L'edema transitorio comparso nelle orecchie iniettate con H_2O fisiologica fu certamente la conseguenza di una iperemia passiva prolungata, consecutiva a qualche lesione delle vene per compressione del *klemmer* alla base dell'orecchio. Nelle orecchie anestetizzate l'edema fu in generale intenso e duraturo; fatto questo che è forse dipeso anche dalla prolungata vasoparalisi per effetto del-

l'anestesia e dal maggior grado di infiammazione che si è stabilita e probabilmente anche da una maggiore secrezione di linfa per la diretta stimolazione dell'anestetico sui vasi e sui tessuti, dai quali ultimi passa a poco a poco nuovamente in in circolo.

Il processo infiammatorio si è esteso su di una maggiore zona, sì da comprendere anche tutto l'orecchio, come nell'esperienze della prima serie, in cui all'anestesia venosa si associava contemporaneamente lo stimolo flogogeno. La maggiore concentrazione dell'anestetico e l'aggiunta dell'adrenalina, hanno intensificato la reazione infiammatoria. Non ha subìto questa modificazione nei confini, quando le soluzioni furono iniettate al suo manifestarsi o al suo acme; si constatò solamente una maggiore intensificazione, specie quando l'anestetico venne iniettato concentrato o con aggiunta di adrenalina. Nei casi in cui si ebbe un'intensificazione del processo, si verificò grande tendenza alla necrosi nella parte infiammata.

(*Continua*).

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. R. ALESSANDRI

Ricerche sperimentali sulle variazioni della funzionalità renale, dopo la legatura dell'arteria e della vena emulgente

per il dott. SERTORIO MARINACCI
Assistente Medico-Chirurgo negli Ospedali di Roma.

(*Continuaz. e fine, v. fasc. 20*).

ESPERIMENTO III. — *Legatura della vena renale sinistra.*

Cane del peso di kg. 4. Sotto l'azione della morfina per via addominale si pratica la legatura della vena renale sinistra. L'operazione fu eseguita il 15 novembre. Si notò anuria per oltre 24 ore; come negli altri simili esperimenti si osservò nell'orina una notevole quantità di albumina che andò poi gradatamente diminuendo; l'orina conteneva inoltre sangue ed elementi epiteliali. All'autopsia si trovò che il rene nel quale si era legato la vena era atrofico, di consistenza dura, stridente al taglio, con la sostanza renale molto ridotta, pesava gm. 4; il rene del lato opposto ipertrofico pesava gm. 24.

Il cane fu ucciso dopo cinque mesi dall'operazione. La funzione renale ha subìto le seguenti alterazioni:

Quantità. — È diminuita dopo l'operazione, anche dopo trascorso circa due mesi dall'operazione si nota una lieve diminuzione; soltanto nella seconda settimana si ha una eliminazione quantitativa di orina simile a quella prima dell'operazione.

Δ. — È aumentato dopo l'operazione — solo dopo trascorsi due mesi dall'operazione si nota una diminuzione.

Diuresi molecolare. — Varia come il Δ.

Urea. — È aumentata, tale aumento si osserva anche dopo trascorsi due mesi dall'operazione.

Cloruri. - La loro eliminazione è diminuita dopo l'operazione, solo nella seconda settimana si ha un lieve aumento.

Fosfati. — Aumentati nella prima settimana, si trovano diminuiti nelle settimane successive.

Solfati. — La loro eliminazione complessiva è aumentata nelle prime tre settimane, è diminuita dopo due mesi.

Riassumendo possiamo dire che mentre la quantità di orina eliminata è diminuita dopo l'operazione, la maggior parte dei principii specifici dell'orina, organici e inorganici, sono aumentati; cioè, si ha un'orina diminuita per quantità ma più concentrata come appunto si rivela dal peso specifico che è aumentato. Dopo due mesi dall'operazione si nota la tendenza a una eliminazione minore per quantità e per principî specifici.

Esperimento IV.

Cane del peso di kgm. 3. Sotto l'azione della morfina per via addominale si pratica la legatura della vena renale sinistra. L'operazione fu eseguita il giorno 15 novembre; si è notato anuria per circa 24 ore, l'orina dopo l'operazione presentava albumina, sangue, ed elementi epiteliali. Il rene nel quale fu legata la vena si presenta quasi conservato; però mentre in uno dei polli non si trova nula di anormale, nell'altro si nota una riduzione di volume, un aumento di consistenza; un reperto quasi identico a quello del 1° esperimento. Il cane è morto dopo due mesi dall'operazione. Ecco i risultati di questo esperimento.

Quantità. — È diminuita dopo l'operazione; la diminuzione è più intensa nella seconda settimana.

Δ. È aumentato, l'aumento è più sensibile nella prima settimana.

Diuresi molecolare. — Diminuita nella prima e terza settimana, è aumentata nella seconda settimana.

Urea. — Lievemente diminuita nella prima settimana, si trova molto aumentata nella seconda e terza settimana.

Cloruri. — Sono diminuiti dopo l'operazione; la diminuzione più sensibile si ha nella prima settimana.

Fosfati. — Diminuiti nella prima settimana, si trovano aumentati nella seconda e terza settimana.

Solfati. — La loro eliminazione è diminuita.

Si nota dunque nella prima settimana una diminuzione tanto della quantità che dei principî specifici dell'orina; nella seconda e nella terza settimana, mentre la quantità rimane minore a quella che si aveva prima dell'operazione, la maggior parte dei principî specifici dell'orina è aumentata; vediamo dunque come anche in questo esperimento dopo l'operazione si elimina orina diminuita di quantità ma più ricca di principî descritti, come ce lo indica la densità.

Esperimento V.

Cagnetta del peso di tre chili e mezzo; sotto l'azione della morfina per via addominale si pratica la legatura della vena renale sinistra; l'operazione fu eseguita il giorno 29 novembre, si nota oliguria nelle prime 24 ore seguenti all'operazione; l'orina presentava albumina, sangue; elementi epiteliali. La cagna è morta dopo un mese e giorni dall'operazione.

Ecco i risultati di questo esperimento.

Quantità. — Diminuita nella 1ª e 2ª settimana si trova aumentata nella 3ª.

Δ. Diminuita dopo l'operazione.

Diuresi molocolare. — Diminuita dopo l'operazione.

Urea. — Diminuita nella seconda settimana, è aumentata nella terza.

Cloruri. — Diminuita nella 1ª e 2ª settimana, nella terza si ha una eliminazione simile a quella prima dell'operazione.

Fosfati. — Diminuiti dopo l'operazione.

Solfati. — Diminuiti dopo l'operazione.

In questo esperimento notiamo nella 1ª e 2ª settimana non solo la diminuzione della quantità ma anche dei principî specifici dell'orina; solo nella terza settimana si ha una eliminazione quasi simile a quella che si aveva prima dell'operazione; solo i fosfati si mantengono diminuiti.

SECONDA SERIE DI ESPERIMENTI - **Legatura dell'arteria renale.**

Esperimento I. - *Legatura dell'arteria renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell'operazione — Gennaio 1910						
	14-15	16-17	17-18	18-19	19-20	21-22	22-23
Quantità	200 cmc.	180	300	475	110	280	310
Delta	1.93	3.21	1.70	1.49	2.30	1.51	2.24
Diuresi molecolare	38,600	57,780	51,000	70,775	25,300	42,280	69,440
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1026	1054	1025	1024	1035	..	1019
Albumina	presente	presente	presente	presente	presente	presente	tracce
Muco-pus	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	ass. (s r.)	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	assente	id.	id.	id.	id.
Urea	24.339 ‰	29 ‰	19.215	12.810	24.777	15.372	14.091
Cloruri	9.10 ‰	2.80	11.06	10 30	4.16	10.80	13.50
Solfati	3.58 ‰	8.52	3.76	2.34	4.26	2.56	3.10
Fosfati	3.00	5.20	3.60	2.00	3.20	2.00	2.20
Sedimento	negativo	urati	..	..	..	..	negativo

Segue Esperimento I. - *Legatura dell'arteria renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 24 gennaio)						
	I settimana					II settimana	
	24-25	25-26	26-27	27-28	28-29	30-31	febbraio 2-3
Quantità	100	240	425	600	365	450	390
Delta	1.96	2.01	1.12	1.07	1.37	1.15	1.54
Diuresi molecolare	19,600	48,240	57,600	64,200	50,005	52,350	58,500
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1032	1029	1018	1016	1019	1016	1022
Albumina	presente	presente	pres. < q.	pres. (tr.)	tracce	presente	tracce m.
Muco-pus	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	20.496	25.620	16.653	14.091	16.653	14.091	15.372
Cloruri	15.40	15 32	15.44	4.26	6.12	7.46	9.72
Solfati	6.20	3.30	2.18	2.82	1.76	2.06	1.88
Fosfati	2.00	2.80	2.80	3.00	3.00	2.20	2.00
Sedimento	..	qualche cilind. qualche elem. epitel.	..	negativo	..	..	..

Segue SECONDA SERIE DI ESPERIMENTI. - **Legatura dell'arteria renale.**

Segue Esperimento I. - *Legatura dell'arteria renale sinistra,*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 24 gennaio)					
	Segue II settimana	IV settim.	VI settim.	VIII settimana		
	5-6	13-14	23-24	marzo 4-5	8-9	11-12
Quantità	550 cmc.	575	475	340	530	460
Delta	1.17	1.22	1.87	1.34	1.27	1.95
Diuresi molecolare	64,350	69,781	88,825	45,560	67,310	89,700
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1017	1016	1025	1026	1016	10.30
Albumina	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce
Muco-pus	assente	assente	assente	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	10.248	10.248	25.630	15.372	10.248	23.058
Cloruri	8 94	9.60	11.32	14.58	12.50	13.74
Fosfati	1.56	2.82	3.28	3.18	2.26	2.82
Solfati	2 00	1.40	1.00	1.00	1.20	1.00
Sedimento	negativo	negativo	negativo	..	..	..

Esperimento II. - *Legatura dell'arteria renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell'operazione			Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 14 maggio)				
	Maggio 1910							
	7-8	9-10	12-13	14-16	16-17	17-18	18-19	19-20
Quantità	270 cmc.	500	350	175	270	320	400	370
Delta	2,13	1,97	1,30	1,99	1,37	1,36	1,94	1,74
Diuresi molecolare	57,519	98,500	45,500	34,825	91,790	43,520	77,800	64,380
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1031	1023	10.15	1029	1018	1016	1022	1021
Albumina	tracce	tracce	tracce	presente	presente	presente	presente	presente
Muco-pus	assente	assente	assente	assente	tracce	traccie	tracce	tracce
Zucchero	id.	id.	id.	id.	assente	assente	assente	assente
Sangue	id.	id.	id.	id.	id,	id	id.	id.
Urea	16 ‰	17 ‰	12‰	25 ‰	17 ‰	19 ‰	24 ‰	30 ‰
Cloruri	8.12 ‰	8.78	9.62	1.86	1.86	3.72	2.76	2.80
Fosfati	4.42 ‰	4.70	4.70	6 26	2.82	5.38	5.38	2.82
Solfati	2 grammi	1 grammo	2.00 gr	200	200	200	1.00	1.00
Sedimento	negativo	negativo	negativo	emazie leucociti corp. di pus	..	emazie corpuscoli di pus	..	emazie corp. di pus epiteli

Segue SECONDA SERIE DI ESPERIMENTI. - **Legatura dell'arteria renale.**

Esperimento III. - *Legatura dell'arteria renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell'operazione			Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 29 nov.)			
	Novembre 1910			I settimana			
	21-22	22-23	24-25	29-1	dicembre 1-2	2-3	4-5
Quantità	160 cmc.	140	190	340	320	125	100
Delta	2.16	2.30	2.30	1.02	0.85	2.25	2.19
Diuresi molecolare	34,560	32,200	43,700	34,680	27,200	28,125	21,900
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	acida	acida	acida	acida
Densità	1030	1037	1040	1017	1009	1031	1028
Albumina	assente	assente	assente	presente	presente	presente	tracce
Muco-pus	id.	id.	id.	assente	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id,	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	23 ‰	25.660	12	19	14.091	21.777	29
Cloruri	14.32 ‰	15.77	15.78	2.48	2.48	12.32	12.68
Fosfati	8.46 ‰	6.26	7.82	6.20	6.40	5.12	5.64
Solfati	1.00 ‰	1.00	2.00	1.60	1.00	1.00	1.60

Segue Esperimento III. - *Legatura dell'arteria renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 25 novembre)					Dopo due mesi dall'operazione	
	II settimana			III settimana		Gennaio 1911	
	10-11	11-12	12-13	21-22	23-24	28-29	30-31
Quantità	225	450	275	200	200	150	170
Delta	2.16	1.95	1.97	2.16	2.25	3.22	3.13
Diuresi molecolare	48.600	87.750	54.175	43.200	55.000	48.300	53.210
Reazione	acida	acida	acida	acida	acida	acida	acida
Densità	1027	1024	1023	1040	1036	1037	1039
Albumina	tracce	tracce	tracce	assente	assente	assente	assente
Muco-pus	assente	assente	assente	id.	id,	id.	id.
Zucchero	id.	id.	id.	id,	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	15.372	19	14.091	15.372	24.332	21	26.901
Cloruri	13.80	14.76	14.76	15.20	14.70	19.18	19.18
Fosfati	4.34	4.34	5.06	6.68	4.70	6.26	6.26
Solfati	2.00	2.00	1.40	1.40	1.00	1.00	1.00

Segue SECONDA SERIE DI ESPERIMENTI. - **Legatura dell'arteria renale.**

Esperimento IV. - *Legatura dell'arteria renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell' operazione			Dopo l'operazione — I settimana		
	dicembre 6-7	8-9	10-11	13-15	15-16	17-18
Quantità	125 cmc.	80	100	150	100	80
Delta	2.19	2.11	1.25	1.96	1.82	2.00
Diuresi molecolare	27,375	16,880	12,500	29,400	18,200	16,000
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1048 a 15°	1027	1028	1035	10[illegible]0	1040
Albumina	assente	assente	assente	presente	presente	presente
Muco-pus	id.	id.	id.	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	32.025 ‰	21	25.620	29.463	28	32.025
Cloruri	14.46 %	14.94	12.32	2.52	3.04	3.04
Fosfati	6 64 ‰	7.82	6.26	7.82	6.20	7.82
Solfati	2.00 ‰	1.00	1.40	2.00	2.00	2.00

Segue Esperimento IV. - *Legatura dell'arteria renale sinistra.*

Esame delle urine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite dopo l'operazione				Dopo circa due mesi dall'operazione	
	Segue I settimana	II settimana			Gennaio 1911	
	18-19	21-22	22-23	23-24	23-24	24-25
Quantità	100	150	100	60	215	325
Delta	2.00	2.02	2.16	2.19	1. 7	1.74
Diuresi molecolare	20,000	30,300	21,600	13,140	40.205	56,450
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	acida	acida
Densità	1039	1031	1035	1032	1020	1025
Albumina	presente	assente	assente	assente	assente	assente
Muco-pus	assente	id.	id.	id.	id.	id.
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	23.463	11.529	28.182	21.777	17.934	21.777
Cloruri	2.24	9.66	6,60	14.24	5,08	9.66
Fosfati	7.82	5.48	7.01	4.70	4.70	5.48
Solfati	1.00	1.00	1.40	1.40	1.00	1.00

Segue SECONDA SERIE DI ESPERIMENTI. - Legatura dell'arteria renale.

Esperimento V. - *Legatura dell'arteria renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell'operazione — Dicembre 1910			Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 13 dic.) — I settimana			
	7-8	8-9	10-11	13-15	15-16	17-18	18-19
Quantità	670 cmc.	650	650	850	800	450	900
Delta	1.35	1.84	1.20	0.86	0.90	0.92	0.77
Diuresi molecolare	90,450	119,600	78,000	73,100	72,000	41,400	69,300
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	acida	acida	acida	acida
Densità	1015 a 15°	1007	1008	1007	1009	1012	1010
Albumina	tracce	tracce	tracce	presente	presente	presente	presente
Sangue	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente
Muco-pus	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	9 ‰	7.686	10	10	9	16	11
Cloruri	6.30 ‰	4.72	5.70	8.04	5.58	3.04	9.72
Fosfati	5.70 ‰	4.70	4.70	4.70	3.12	3.12	2.12
Solfati	2.00 ‰	2.00	2.00	2.00	1.00	1.40	1.00

Segue Esperimento V. - *Legatura dell'arteria renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 13 dicembre) — II settimana			III settimana		Dopo circa due mesi dall'operazione — Gennaio 1911	
	25-26	26-27	27-28	29-30	31-1	23-24	24-25
Quantità	700	1000	950	1000	1000	480	325
Delta	0.85	0.84	0.85	0.71	0.79	1.04	1.52
Diuresi molecolare	59,500	84,000	80,750	71,000	79,000	49,920	49,400
Reazione	acida	acida	acida	acida	acida	acida	acida
Densità	1010	1010	1010	1008	1016	1010	1017
Albumina	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	assente	assente
Sangue	assente	assente	assente	assente	assente	id.	id.
Muco-pus	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	9.967	6.405	9.967	5.194	5	7.686	15.372
Cloruri	7.12	9.82	8.14	8.44	8.96	14.56	5.08
Fosfati	3.12	3.12	2.68	2.68	2.68	3.12	3.50
Solfati	2.00	3.00	2.00	2.00	2.00	1.00	1.00

ESPERIMENTO I. — *Legatura dell'arteria renale.*

Cane del peso di 5 chili e mezzo; sotto l'azione della morfina per via addominale si pratica la legatura dell'arteria renale sinistra. Non si è avuto anuria come in molti altri esperimenti; l'orina ha presentato subito dopo l'operazione una notevole quantità di albumina, al sedimento si riscontrano dei cilindri e delle emazie; l'albumina va progressivamente diminuendo nei giorni successivi. Dopo circa due mesi dalla prima operazione, sotto l'azione della morfina, per via lombare si asporta il rene nel quale in primo tempo fu praticata la legatura dell'arteria; il rene asportato è molto ridotto di volume, pesa grammi 10, è di consistenza dura, sclerotico in alcuni punti, ha una superficie ineguale per rilievi e depressioni; alla superficie di sezione si trova una riduzione della sostanza corticale e midollare, le quali non appaiono ben distinte fra di loro, si trovano dei tratti con infarti emorragici, dei tratti calcificati.

Esame microscopico. — Il tessuto renale è quasi completamente sostituito da tessuto connettivo; nella sostanza corticale appaiono alcuni glomeruli conservati, anzi qualcuno ipertrofico; alcuni glomeruli sono in via di obliterazione, circondati da connettivo giovane, in altri punti sono completamente scomparsi; i vasi hanno pareti ispessite, alcuni sono obliterati. Nella sostanza midollare si osservano dei tratti completamente sostituiti da connettivo neoformato; si osserva anche qualche raro tubulo conservato. Il cane è morto 8 giorni dopo l'operazione per essersi infettata la ferita operatoria. Il rene destro si trova aumentato di volume, ha un peso di 42 grammi, è di forma e di consistenza normale; la capsula si svolge facilmente. la superficie di sezione, la sostanza corticale e la midollare appaiono aumentate di spessore; l'esame microscopico rivela le note caratteristiche della ipertrofia; ingrandimento dei corpuscoli di Malpighi per dilatazione della capsula di Bowman, per ingrandimento e dilatazione delle anse glomerulari; dilatazione dei tubuli proliferazione degli epitelî di rivestimento.

Analisi dei risultati ottenuti dopo il primo intervento.

Quantità. — Aumenta costantemente dopo l'operazione; l'aumento è progressivo nelle prime sei settimane, dopo si osserva un abbassamento relativo e anche dopo due mesi dall'operazione si ha una eliminazione quantitativa superiore a quella che si aveva prima dell'operazione.

Delta. — È costantemente diminuito dopo l'operazione. Tale diminuzione si osserva anche dopo due mesi dall'operazione.

Diuresi molecolare. È lievemente diminuita nella prima settimana; un notevole aumento si ha nella seconda settimana e più ancora nelle successive settimane; un aumento si nota anche dopo trascorsi due mesi dall'operazione.

Urea. — La quantità relativa oscilla in modo che ora si hanno degli aumenti, ora delle diminuzioni. La quantità assoluta è invece costantemente aumentata dopo l'operazione; l'aumento però non è molto notevole e tale si mantiene anche dopo due mesi dall'operazione: anche per l'urea si nota un aumento progressivo nelle prime settimane.

Cloruri. — La eliminazione relativa è aumentata escluso una lieve diminuzione che si ha nella seconda settimana. La quantità assoluta è anche aumentata; e tale aumento si fa sempre progressivo di guisa che la eliminazione più alta si osserva dopo due mesi dall'operazione.

Fosfati. — La quantità relativa è costantemente diminuita; tale diminuzione si osserva anche dopo due mesi dall'operazione. La quantità assoluta diminuita nelle prime settimane dall'operazione, aumenta lievemente nella quarta settimana per tornare poi nella sesta settimana quasi alla stessa quantità eliminata prima dell'operazione; dopo due mesi dall'operazione si trova lievemente diminuita.

Solfati. — La quantità relativa è diminuita dopo l'operazione; la quantità assoluta aumenta nelle prime settimane dopo l'operazione per poi diminuire e mantenersi così anche dopo due mesi dall'operazione.

Da un esame sintetico di questi risultati si può concludere che l'effetto immediato della legatura di una delle arterie emulgenti è l'aumento della quantità di orina secreta, un aumento dell'urea, dei cloruri, dei solfati; la diuresi molecolare e i fosfati diminuiscono. L'effetto lontano, quale si può ricavare dalle analisi

eseguite circa due mesi dopo l'operazione, è la tendenza a una eliminazione maggiore di orina per quantità, urea, cloruri, mentre si osserva una lieve diminuzione dei fosfati e dei solfati.

Dal confronto dei risultati ottenuti dopo il secondo intervento con quelli ottenuti dopo due mesi dal primo intervento, risulta evidente una diminuzione della funzionalità renale non solo per quantità ma per ricchezza di elementi disciolti; si ha infatti una diminuzione della diuresi molecolare, dell'urea, dei cloruri, dei solfati e dei fosfati. Se confrontiamo questi risultati ottenuti dopo il secondo intervento con quelli delle analisi delle orine eseguite prima dei due atti operativi, risulta anche una diminuzione della funzionalità renale, per la quantità complessiva per la eliminazione dei cloruri, dei solfati e dei fosfati; mentre si ha un lieve aumento della diuresi molecolare, la quale deve mettersi in rapporto con il valore elevato del delta. Risulta evidente come si abbia in questo esperimento un andamento irregolare e come quindi la compensazione si abbia per alcuni elementi prima e per altri dopo, mentre alcuni elementi sono sempre eliminati in quantità minore.

Esperimento II. — *Legatura dell'arteria renale.*

Cane del peso di 7 chili e mezzo. Sotto l'azione della morfina per via addominale si pratica la legatura dell'arteria renale sinistra; si ha anuria per oltre 24 ore; l'orina presenta un'intensa quantità di albumina e l'esame microscopico rileva la presenza di emazie e di leucociti; non si sono osservati cilindri. Il cane è morto dopo 8 giorni dall'operazione per causa estranea alla lesione in esso prodotta; il rene nel quale fu legata l'arteria si presentava aderente ai tessuti circostanti, iperemico, congesto, con i vasi molto evidenti, di consistenza molle fluttuante; alla sezione fluì una sostanza densa di colorito bruno grigiastro, semiliquida; alla superficie di sezione il parenchima renale si mostra notevolmente alterato, di guisa che non si può distinguere la sostanza corticale dalla midollare; questo rene così alterato ha un peso di 40 grammi, mentre l'altro rene pesa soli 20 grammi.

Esame microscopico del rene nel quale fu legata l'arteria. — La struttura istologica è completamente alterata. Nella capsula si vedono i vasi dilatati con pareti ispessite e una ricca proliferazione connettivale. Nella sostanza corticale molti glomeruli sono obliterati; in altri punti i glomeruli sono completamente degenerati e i tessuto quivi non ha assunto la colorazione; si nota un'intensa proliferazione connettivale; numerosi infarti. La sostanza midollare è quasi completamente degenerata e non ha assunto quasi affatto la colorazione; nell'altro rene si osservano le note caratteristiche della ipertrofia.

In questo esperimento si può osservare l'effetto immediato della legatura dell'arteria. La diuresi molecolare è lievemente diminuita, sono diminuiti i fosfati, sono intensamente diminuiti i cloruri, si ha un aumento dell'urea e dei solfati. Questi risultati in parte si riannodano con quelli dell'altra esperienza; nella quale però non si notava soltanto la diminuzione dei cloruri.

Esperimento III. — *Legatura dell'arteria renale sinistra.*

Cagna del peso di chilogrammi sei e mezzo. Si pratica l'operazione il 29 novembre. Si nota oliguria nel primo giorno; l'orina contiena abbondanza di albumina. Il rene nel quale si è praticato la legatura dell'arteria è completamente atrofico; quasi sperduto nella capsula adiposa, di consistenza dura, stridente al taglio ha un peso di grammi sette, mentre l'altro rene pesa grammi 39. Il *cane è morto* dopo tre mesi dall'operazione. Riassumo i risultati ottenuti:

Quantità. — È aumentata dopo l'operazione; l'aumento più intenso si ha nella seconda settimana; dopo due mesi la quantità è simile a quella osservata prima dell'operazione.

Δ. — È diminuito; solo dopo due mesi dall'operazione si nota un aumento.

Diuresi molecolare. — Diminuita nella prima settimana dopo l'operazione, si

trova aumentata nella seconda, terza settimana e dopo due mesi dall'operazione.

Urea. — È aumentata dopo l'operazione; l'aumento non è molto intenso, se si esclude l'eliminazione osservata nella seconda settimana.

Cloruri. — Sono diminuiti nella 1ª settimana; nelle altre si osserva un aumento.

Fosfati. — Sono solo aumentati nella seconda settimana.

Solfati. — Sono aumentati nelle prime tre settimane; si nota una diminuzione dopo due mesi dell'operazione.

In questo esperimento si osserva: 1° che la quantità di orina eliminata è aumentata, i principii specifici nella prima settimana sono in media diminuiti, nella seconda settimana sono invece aumentati, così pure nella terza, ma in modo meno sensibile. Dopo due mesi dall'operazione il compenso è quasi completo, solo si nota un aumento della eliminazione dei cloruri e una diminuzione dei fosfati.

ESPERIMENTO IV.

Cane rosso del peso di cinque chili e mezzo. Sotto l'azione della morfina per via addominale si pratica la legatura dell'arteria renale sinistra. Si nota anuria per oltre 24 ore; l'orina contiene albumina e sangue. L'operazione fu eseguita il 13 dicembre. I reni, esaminati dopo due mesi e mezzo d'all'operazione, sono di volume e di peso differentissimi; quello nel quale si è legata l'arteria è completamente atrofico, duro, stridente al taglio, si durava quasi fatica a riconoscerlo nella capsula adiposa; il peso è di grammi cinque. L'altro rene è ipertrofico, pesa 19 gr. Il cane è morto dopo circa tre mesi dall'operazione. Ecco i risultati di questo esperimento:

Quantità. — È poco aumentata nella prima e seconda settimana dopo l'operazione; si trova invece molto aumentata dopo trascorsi circa due mesi dall'operazione.

Δ. — È aumentato nella prima e seconda settimana dopo l'operazione; dopo due mesi dall'operazione torna allo stesso valore che aveva prima dell'operazione

Diuresi molecolare. — È aumentata.

Urea. — È aumentata nella prima settimana dopo l'operazione, diminuita nella seconda settimana, si trova di nuovo aumentata dopo trascorsi due mesi dall'operazione.

Cloruri. — Diminuiti nella prima e seconda settimana dopo l'operazione; si trovano aumentati dopo trascorsi due mesi dall'operazione.

Fosfati. — Sono solo diminuiti nella seconda settimana dopo l'operazione.

Solfati. — Sono solo diminuiti nella seconda settimana dopo l'operazione.

Anche in questo esperimento la quantità di orina si osserva aumentata; il maggior aumento si ha dopo due mesi dall'operazione; i pricipii specifici dell'orina sono aumentati nella prima settimana, diminuiti nella seconda settimana, si trovano di nuovo aumentati dopo trascorsi due mesi dall'operazione.

ESPERIMENTO V.

Cane del peso di otto chili e mezzo. Sotto l'azione della morfina, per via addominale si pratica la legatura dell'arteria renale sinistra. Si noto oliguria nel primo giorno, l'orina contiene albumina e sangue. L'operazione fu eseguita il 13 dicembre. Il cane è morto dopo circa tre mesi dall'operazione. Non potei fare l'autopsia ed esaminare i reni. Ecco i risultati di questo esperimento:

Quantità. — È aumentata nella prima settimana dopo l'operazione; l'aumento è ancor più intenso nella seconda settimana e ancor più nella terza.

Δ. — È diminuito dopo l'operazione.

Diuresi molecolare. — È diminuita dopo l'operazione.

Urea. — È aumentata nella prima e seconda settimana, una lieve diminuzione si ha nella terza settimana.

Cloruri. — Sono aumentati dopo l'operazione.

Fosfati. — Sono diminuiti.

Solfati. — Diminuiti nella 1ª settimana, sono aumentati nella 2ª e 3ª settimana.

In questi esperimenti la quantità è molto aumentata, i principii urinosi sono anch'essi aumentati, escluso i fosfati. Dunque si ha un andamento che ricorda quello osservato dopo la nefrectomia.

TERZA SERIE DI ESPERIMENTI. - **Legatura dell'arteria e della vena, unilaterale, simultanea.**

ESPERIMENTO I. - *Legatura della vena e arteria renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell'operazione – Gennaio					Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 4 febbraio) – Febbraio 1910			
	26-27	27-28	28-29	30-31	1-2	4-5	5-6	6-7	7-8
Quantità	1010	140	560	500	1000	325	450	450	250
Delta	0.96	1.40	1.21	1.02	1.20	3.00	2.00	1.09	1.68
Diuresi molecolare	96,960	19,600	67,760	51.000	120,000	175,500	90,000	49,050	42,000
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1014	1017	1019	1016	1014	1045	1032	1016	1028
Albumina	tr. m.	assente	tr. m.	tr. m.	tr. m.	presente	pr. < q.	presente	pr. in < q.
Muco-pus	assente	id.	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	5.120 ‰	7.686	10	5.124	11.529	21.777	19.215	7.686	14,091
Cloruri	7.32 ‰	7.62	8.40	8.52	9.46	4.16	8.80	9.22	12.38
Solfati	3 ‰	3.00	2	3.00	2.00	2.00	2.00	3.00	2.00
Fosfati	2.08 ‰	2.34	1.76	2.16	2.82	5.64	4.70	2.56	2.56
Sedimento	..	qualche elemento epiteliale urati	..	urati	..	elem. epitel. urati qualche corpuscolo purulento	urati corp. di pus	..	qualche corp. di oss. qualche elem. epitel.

Segue ESPERIMENTO I. - *Legatura della vena e arteria renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 4 febbraio) – I settimana			II settimana			III settimana	
	8-9	9-10	10-11	12-13	15-16	17-18	21-22	24-25
Quantità	620	225	800	350	705	520	1000	1000
Delta	1.51	2.33	0.86	1.56	1.45	1.08	1.34	1.29
Diuresi molecolari	93,720	52,425	68,800	54.600	102 225	56,160	142,040	129,000
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1021	1032	1015	1022	1016	1011	1017	1015
Albumina	pr in < q.	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce	tracce
Muco-pus	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	9.967 ‰	16	12.810	11.529	10.248	5.124	5.124	3.843
Cloruri	14 72	10.80	4.12	14 80	12.80	8.60	12.92	11.32
Solfati	2.00	1.00	1.00	4.00	3.00	2.00	1.00	2.00
Fosfati	3.28	2.82	9.40	3.12	2.44	2.08	2.68	2.82
Sedimento	..	negativo	..	negativo	negativo	..	..	il corp. di pus qualche elemento epiteliale

Segue TERZA SERIE DI ESPERIMENTI. - **Legatura dell'arteria e della vena, unilaterale, simultanea.**

ESPERIMENTO II. - *Legatura della vena e arteria renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell'operazione			Esami eseguiti dopo l'operazione (L'oper. fu eseguita la sera del 4 gen.)		
	Gennaio 1911			I settimana		
	31-1	1-2	2-3	4-6	8-9	9-10
Quantità	750 cmc	250	350	60	85	225
Delta	1.73	1.63	1.69	2.55	2.04	2.03
Diuresi molecolare	129, 750	40, 750	59, 150	15, 300	17, 340	45, 675
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	acida
Densità	1017 a 15°	1018	1017	1030	1027	1025
Albumina	assente	assente	assente	presente	presente	presente
Sangue	id.	id.	id.	assente	assente	assente
Muco-pus	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	2.686 ‰	7.686	12.810	20.496	26.901	32.025
Cloruri	12.96 ‰	16.38	14.18	15.26	4.12	5.28
Fosfati	5.70 ‰	3.12	3.12	4.70	4.70	4.70
Solfati	1.40	2.00	1.40	1.00	1.00	1.00

Segue ESPERIMENTO II. - *Legatura della vena e arteria renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 4 gennaio)					
	Segue I settimana	II settimana			III settimana	
	10-11	12-13	14-15	16-17	18-19	20-21
Quantità	420	630	370	675	240	580
Delta	2.19	1.83	1.89	1.80	1.32	1.63
Diuresi molecolare	91, 980	115, 290	69, 930	121, 500	31, 780	94, 540
Reazione	acida	acida	acida	acida	acida	acida
Densità	1020	1021	1020	1023	1017	1013
Albumina	presente	presente	tracce	tracce	assente	assente
Sangue	assente	assente	assente	assente	id.	id.
Muco-pus	id.	id.	id.	id	id.	id.
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id
Urea	23.058	16.653	19.215	20.496	11.529	7.686
Cloruri	17.50	9.22	15.76	11.72	3.56	11.72
Fosfati	5.48	3.12	5.70	4.70	3.10	3.10
Solfati	1.00	1.00	1.00	1.00	1.40	1.40

ESPERIMENTO III. - *Legatura della vena e arteria renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell'operazione			Esami eseguiti dopo l'operazione (L'oper. fu eseguita la sera del 4 gen.)		
	Gennaio 1911			I settimana		
	31-1	2-3	3-4	4-6	9-10	10-11
Quantità	160 cmc.	100	80	100	180	100
Delta	2.71	2.41	3.54	2.75	2.11	2.09
Diuresi molecolare	43, 360	24, 100	28, 320	27, 500	37, 980	20, 900
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	acida
Densità	1036	1032	1039	1055	1030	1030
Albumina	assente	assente	assente	presente	abbondante	presente
Muco-pus	id.	id.	id.	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	21 ‰	17.934	26.901	20.476	21.777	21.777
Cloruri	12.72 ‰	12.82	14.76	15.68	6 60	5.60
Fosfati	6.26 ‰	6.26	6.26	7.82	5.48	5.48
Solfati	1.40 ‰	1.00	1.40	2. 0	1.00	1.00

Segue TERZA SERIE DI ESPERIMENTI. - **Legatura dell'arteria e della vena, unilaterale, simultanea.**

Segue ESPERIMENTO III. - *Legatura della vena e arteria renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 4 gennaio)				
	II settimana			III settimana	
	12-13	13-14	15-16	21-22	22-23
Quantità	80	100	1[illegible]0	180	90
Delta	1.07	2.97	2.91	1.51	2.79
Diuresi molecolare	8,560	29,700	29,100	27,180	25,110
Reazione	acida	acida	acida	acida	acida
Densità	1010	1044	1045	1019	1033
Albumina	presente	presente	presente	tracce	assente
Muco-pus	assente	assente	assente	assente	id.
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id
Urea	12.810	22.182	26.901	15.372	20.496
Cloruri	5.10	6.60	17.50	6.30	15.78
Fosfati	3.90	7.82	7.82	3.90	3.12
Solfati	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

ESPERIMENTO IV. - *Legatura della vena e arteria renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Analisi eseguite prima dell'operazione			Esami eseguiti dopo l'operazione (L'oper. fu eseguita la sera del 4 gen.)		
	Gennaio 1911			I settimana		
	31-1	1-2	2-3	4-6	6-7	8-9
Quantità	300 cmc.	300	350	200	200	85
Delta	2.03	1.49	1.58	1.87	1.77	2.08
Diuresi molecolare	60,900	44,700	55,300	37,400	35,400	17,680
Reazione	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina	alcalina
Densità	1027	1016	1017	1027	1020	1027
Albumina	assente	assente	assente	presente	presente	presente
Muco-pus	id.	id.	id.	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	16.653 ‰	7.686	10.248	20.496	17.934	29.463
Cloruri	14.76 ‰	12.74	12.56	15.56	9.96	6.60
Fosfati	6.26 ‰	3.12	3.94	6.26	4.70	4.48
Solfati	1.40 ‰	2.00	2.00	1.00	1.00	1.00

Segue ESPERIMENTO IV. - *Legatura della vena e arteria renale sinistra.*

Esame delle orine delle ventiquattro ore	Esami eseguiti dopo l'operazione (L'operazione fu eseguita la sera del 4 gennaio)					
	Segue I settimana	II settimana			III settimana	
	9-10	12-13	13-14	15-16	21-22	23-24
Quantità	100	150	140	280	130	325
Delta	1.97	2.14	2.06	1.33	2.29	1.47
Diuresi molecolare	19,700	32,100	28,840	37,240	38,870	47,775
Reazione	acida	acida	acida	acida	acida	acida
Densità	1026	1025	..	1020	1036	1016
Albumina	presente	presente	presente	tracce	tracce	tracce
Muco-pus	assente	assente	assente	assente	assente	assente
Zucchero	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Sangue	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Urea	24.339	17.934	29.463	10.248	19	19
Cloruri	17.50	15.36	2.54	13.22	15.78	6.60
Fosfati	5.48	6.26	5.70	6.26	5.70	3.90
Solfati	1.00	1.00	1.00	2.00	1.00	1.00

ESPERIMENTO I. — *Legatura dell'arteria e vena renale sinistra.*

Cane del peso di 9 chilogrammi. Sotto l'azione della morfina per via addominale si pratica la legatura della vena e dell'arteria renale di sinistra. In questo esperimento non si è notato anuria nelle prime ore dopo l'operazione; però anche in questo caso come negli esperimenti di legatura dell'arteria e vena renale si è avuto una notevole albuminuria nei primi giorni dopo l'operazione, che è andata poi progressivamente diminuendo. Il cane pesato circa un mese dopo dell'operazione si trova aumentato di peso. Alla morte dell'animale il rene destro appariva ipertrofico, ingrandito di volume e pesava 59 grammi; il rene sinistro atrofico con dei punti sclerotici, e pesava 14 grammi.

Esame microscopico. — Rene nel quale fu legata l arteria e la vena. Nella sostanza corticale appaione dei glomeruli conservati, anzi qualcuno con le note della ipertrofia; alla periferia un tessuto connettivo giovane sparso di elementi cellulari; molti glomeruli appaiono obliterati, circondati da connettivo neoformato; alcuni glomeruli sono completamente invasi da connettivo, in alcuni tratti appare uno stato più avanzato, la presenza di un connettivo scarso di nuclei che costituisse completamente alcuni tratti di tessuto renale. L'altro rene presenta le solite note della ipertrofia.

Ecco i risultati ottenuti in questo esperimento:

Quantità. — Diminuita lievemente nella prima e seconda settimana, aumenta intensamente nella terza settimana.

Delta. — Si mantiene sempre aumentato dopo l'operazione, l'aumento più intenso si nota nella prima settimana dall'operazione.

Diuresi molecolare. — Aumenta di molto nella prima e nella terza settimana, mentre nella seconda settimana il valore della diuresi molecolare è quasi simile a quella che si aveva prima dell'operazione.

Urea. — La quantità relativa, aumentata nella prima e seconda settimana, diminuisce nella terza. La quantità assoluta aumentata lievemente nella prima settimana, diminuisce lievemente nella seconda e nella terza settimana.

Cloruri. — La quantità relativa diminuita nella prima settimana aumenta nella seconda e terza. La quantità assoluta invece diminuita nella prima settimana aumenta nella seconda e più ancora nella terza.

Fosfati. — La quantità relativa aumenta intensamente nella prima settimana, lievemente nella seconda e nella terza. La quantità assoluta aumenta nella prima e terza settimana, diminuisce nella seconda settimana.

Solfati. — La quantità relativa diminuisce nella prima e terza settimana, aumenta nella seconda. La quantità assoluta si trova costantemente diminuita più intensamente nella prima settimana, meno nella seconda, meno nella terza.

Riassumendo i risultati, si può concludere che tanto nella prima che nella seconda settimana, mentre si ha un'eliminazione superiore per alcuni elementi, si ha per per altri invece inferiore, solo nella terza settimana si osserva una eliminazione di orina di maggior quantità e più ricca di elementi disciolti. La quantità di orina è solo diminuita nella prima settimana.

ESPERIMENTO II.

Cane rosso, peso nove chili. Sotto l'azione della morfina, per via addominale si pratica la legatura dell'arteria e vena renale sinistra. L'operazione fu eseguita la sera del 4 gennaio. Si è notato nella prima settimana, specie nei primi giorni, oliguria e anuria; l'orina conteneva albumina, sangue, epitelî. All'autopsia il rene destro si mostra molto ingrossato, ha un peso di 55 grammi; il rene sinistro è atrofico, indurito, pesa grammi 15. Questo cane servì anche per un altro esperimento ed è morto dopo quattro mesi e mezzo dall'operazione. Si sono avuti in questo esperimento i seguenti risultati:

Quantità. — Diminuisce di molto nella prima settimana, specialmente nei primi giorni, aumenta nella seconda settimana; si trova lievemente diminuita nella terza settimana.

Δ. — Aumenta molto nella prima settimana, di meno nella seconda, diminuisce nella terza settimana.

Urea. — Aumenta nella prima e seconda settimana, diminuisce nella terza.
Cloruri. — Diminuiscono nella prima e terza settimana, aumentano nella seconda settimana.
Fosfati. — Sono diminuiti nella prima e terza settimana, sono aumentati nella seconda settimana.
Solfati. — Sono diminuiti.

Mentre nella prima settimana si ha una diminuzione della quantità di orina secreta e dei principii orinosi, nella seconda settimana si osserva una funzione esagerata sia per quantità che per i principii orinosi, nella terza settimana si nota ancora una lievissima diminuzione della quantità e di quasi tutti gli elementi essenziali dell'orina.

Esperimento III.

Cane bianco, del peso di kg. 4. Sotto l'azione della morfina, per via addominale si pratica la legatura dell'arteria e vena renale; l'operazione fu eseguita il giorno 4 gennaio. Si è notato anuria nel primo e in altri due giorni della prima settimana. L'orina conteneva albumina, sangue, epitelî. Ecco i risultati che si sono ottenuti in questo esperimento;

Quantità. — È aumentata nella prima e terza settimana è diminuita nella seconda settimana.
Δ. — È diminuito.
Diuresi molecolare. — È diminuita.
Urea. — Aumenta nella prima settimana, diminuisce nella seconda e terza settimana.
Cloruri. — Sono diminuiti.
Fosfati. — Aumentati nella prima settimana, diminuiti nella seconda e terza settimana.
Solfati. — Aumentati nella prima settimana, diminuiti nella seconda e terza settimana.

Si nota dunque in questo esperimento, nella prima settimana, un aumento della quantità di orina secreta, un aumento dei principii orinosi, esclusi i cloruri che son molto diminuiti; nella seconda settimana si ha invece una diminuzione sia della quantità di orina che degli elementi di secrezione, nella terza settimana mentre si ha un aumento della quantità si ha una diminuzione dei principii orinosi.

Esperimento IV.

Cane rosso, del peso di chili 4. Sotto l'azione della morfina, per via addominale si pratica la legatura dell'arteria e vena renale sinistra; l'operazione fu eseguita la sera del 4 gennaio. Si è notato anuria nelle prime 24 ore; l'orina conteneva albumina, sangue, epitelî. I due cani del 3° e 4° esperimento sono morti dopo circa un mese e mezzo dall'operazione; non potei fare l'autopsia ed esaminare i reni. Si sono avuti i seguenti risultati :

Quantità. — È diminuita. Solo alla fine della terza settimana si ha un'eliminazione quasi simile a quella prima dell'operazione.
Δ. — È aumentato.
Diuresi molecolare. — È diminuita.
Urea. — È diminuita nella prima e seconda settimana, è aumentata nella terza.
Cloruri. — Sono diminuiti.
Fosfati. — Sono diminuiti.
Solfati. — Sono diminuiti.

In questo esperimento, a differenza degli altri, si nota dopo l'operazione in tutte e tre le settimane seguenti una diminuzione non solo della quantità di orina ma anche degli elementi disciolti in essa.

Conclusioni generali.

Legatura unilaterale della vena renale. — Ho sempre notato una diminuzione della quantità di orina secreta, che manifestatasi come effetto immediato dell'operazione si osserva poi per lungo periodo di tempo; in qualche caso solo ho notato un aumento della quantità di orina secreta nella terza e quarta settimana; anche dopo trascorsi due mesi ho notato a volte una persistente diminuzione quantitativa. L'eliminazione dei principii specifici organici e inorganici diminuita nella prima settimana è in media aumentata nelle successive settimane; a volte anche dopo trascorsi due mesi dall'operazione ho osservato di nuovo una lieve diminuzione di essi; il fatto essenziale che ho osservato è adunque la quasi costante diminuzione della quantità di orina secreta. Non si osserva dopo la legatura della vena renale, una funzionalità esagerata, come accade dopo la legatura dell'arteria renale; io credo si possa spiegare il modificarsi della secrezione renale dopo la legatura della vena tenendo di mira le modificazioni istologiche nel rene indotte dal simile lesione; l'esame istologico dimostra che nel rene si sviluppa un abbondante circolo collaterale venoso che se non porta sempre alla *restitutio ad integrum* impedisce l'atrofia del rene quale si osserva sempre dopo la legatura dell'arteria; il rene perciò seguita a funzionare, l'eliminazione dei principii specifici non si fa a carico di un sol rene, come avviene dopo la legatura dell'arteria, in cui un rene dovendo da solo compiere la funzione prima affidata ai due reni s'ipertrofizza e funziona esageratamente.

Legatura unilaterale dell'arteria renale.

Ho notato costantemente un aumento della quantità di orina non solo come effetto immediato dell'operazione ma anche dopo trascorso un certo tempo dall'operazione; le sostanze organiche e inorganiche disciolte nell'orina sono anche esse in media aumentate; solo a volte ho notato una diminuzione parziale nella prima settimana. Dopo la legatura dell'arteria il rene viene messo fuori di funzione; le collaterali non sono sufficienti a provvedere un adeguato circolo di compenso, perciò il rene si atrofizza; quasi la totalità dei principii da eliminare si riversa nell'altro rene nel quale si svolge subito un processo d'ipertrofia compensatoria e si manifesta una funzione esagerata. In caso di legatura dell'arteria renale si hanno condizioni più gravi che se si fosse praticato la legatura simultanea dell'arteria e della vena; in primo tempo dopo la legatura dell'arteria, prevalgono i fenomeni di stasi per la mancata *vis a tergo*, si ha un aumento della pressione endorenale che impedisce al sangue arterioso di penetrare per le scarse collaterali; per la brusca soppressione dell'afflusso sanguigno si hanno alterazioni regressive che portano rapidamente all'atrofia del rene.

Legatura simultanea unilaterale dell'arteria e della vena renale.

Ho osservato una funzionalità esagerata la quale mentre in alcuni casi si manifesta sin dalla prima settimana avendosi poi una diminuzione della attività eliminatrice, in altri casi si stabilisce nella seconda o terza settimana, avendosi subito dopo l'operazione una diminuzione ora totale ora parziale della eliminazione renale. Credo si possa spiegare questa differenza con l'atrofia più o meno rapida che si

stabilisce nel rene privato dei suoi vasi, di guisa che mentre in un caso l'altro rene si trova quasi nelle stesse condizioni che se si fosse praticata nel lato opposto la nefrectomia e in tal caso si osserva subito una funzionalità esagerata; nel secondo caso si ha un'atrofia piuttosto lenta e nell'altro rene si svolge un processo d'ipertrofia graduale come avviene dopo la legatura dell'uretere. Dopo la legatura simultanea dell'arteria e della vena si hanno delle condizioni più favorevoli allo stabilirsi di un circolo collaterale artero-venoso non esistendo un aumento della pressione endorenale; tale circolo di compenso è insufficiente, e ne consegue un'atrofia più o meno rapida del rene.

***

Esprimo al prof. Alessandri i sentimenti della mia gratitudine, per i consigli di cui egli mi fu cortese.

BIBLIOGRAFIA.

VITZOU. *Nouvelles recherches expérimentelles sur la secrétion interne des reins, effet du sérum veineux émulgent dans l'urémie expérimentelle.* Journal de Physiologie et de Pathologie générale, anno 1901

LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo.* Volume secondo.

CAVALLERO. *Uroscopia clinica.* Unione Tip. Edit. Torinese, 1909

Virchow's Archiv. *Ueber die Structurveränderung der Niere nach unterbildung ihrer Rene, von Dr. A. Buchwald und D. M. Letten.* B 1. 61.

ALBARRAN. *Exploration des fonctions rénales.* Paris, Masson et C., éditeurs, 1905.

ANZILLOTTI. *Nefrectomia. Legatura unilaterale dell'arteria e dell'uretere.* Clinica Moderna, 1903.

IUNGANO. *De la ligature de l'artère et de la veine rénale.* 1905. Ann. des Mal. des org. urin. Tom. XXIV.

IGNATOWSKI. *Nefrectomia. Legatura dei vasi del rene e dell'uretere.* Riforma Medica, 1905.

ALBARRAN e BERNARD. *Le citotossine renali.* Riforma Medica, 1903.

R. GIANI. *Legatura dei vasi dell'ilo renale.* Lo Sperimentale, anno LIV.

BEDDARD. *Ligature des artères du rein.* Journal de Physiologie et de Pathologie générale, 1902.

ACHARD et LOEPER. *Sur l'état du sang après la ligature du pédicule des reins.* Journal de Physiologie et de Pathologie générale, 1903.

ACHARD et LOEPER. *Sur quelques effets des iniections salines après ligatures du pédicule des reins.* Journal de Physiologie et de Pathologie générale, 1903.

PAWLICHY. *Die Veranderung der Niere des Kaninchens nach Unterbindung der Vena renalis.* Journal de Physiologie et de Pathologie générale, 1906.

CHIRIE et A. MAYER. *Crises épileptiques à la suite de la ligature temporaire des veines rénales.* Journal de Phisiologie et de Patologie générale, 1907.

CASTAIGNE et J. BALPERY. *Ligature unilaterale de l'artère rénale de l'urétere ou du pédicule. Accidents consecutifs.*

CASTAIGNE et J. BALPERY. *Ligature, etc., lésion du rein opposé.* C.-R. de la Société de Biologie, 1901.

H. BIERRY et E. FEUILLIÉE. *Lésion des reins après ligature de courte durée d'une artère ou d'une veine rénale* Presse Médicale, 1908.

CHIRIE et A. MAYER. *Lésion après ligatures de veines rénales.* Presse Médicale, 1908.

A. CARREL. *Résultat de l'arrêt temporaire de la circulation des veines rénales.* C.-R. de la Société de Biologie, 1909.

ALESSANDRI prof. ROBERTO. *Le conseguenze dell'occlusione dell'arteria renale nell'uomo.* Ricerche di Fisiologia e Scienze affini dedicate al prof. Luigi Luciani nel 25° anno del suo insegnamento, 3 maggio MCM.

ALESSANDRI prof. ROBERTO. *La legatura dei vasi dell'ilo renale.* Scritti inaugurali per il XXV anno d'insegnamento di F. Durante, volume III, Società Editrice D. Alighieri, 1908.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. (48) L. Pozzi, resp.

Anno XVIII **Roma, dicembre 1911** **Vol. XVIII-C. (fasc. 12)** (*fine*)

IL POLICLINICO

SEZIONE CHIRURGICA

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA

DIRETTO DAL

Prof. FRANCESCO DURANTE

Direttore del Regio Istituto Chirurgico di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE CHIRURGICA DIMOSTRATIVA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI MODENA

Di alcune ricerche sperimentali sul trapianto libero osteo-articolare [1]

condotte dal prof. R. DALLA VEDOVA, direttore

(con sei tavole in tipofotografia ed una doppia a colori).

La chirurgia dello scheletro, informandosi all'indirizzo conservativo generale oggi prevalente, ha cercato il compenso a eventuali necessarie demolizioni parziali di segmenti scheletrici in operazioni plastiche, che trasportano, o impiantano nel difetto osseo uno o più frammenti di tessuto, omogeneo, destinato a colmare la perdita di sostanza (trapianti peduncolati e trapianti liberi). E poichè lo scheletro, in tanto integra la sua funzione di sostegno nell'apparecchio del movimento in quanto i suoi componenti sono fra di loro articolati, era naturale che, nelle demolizioni parziali che interessassero una articolazione, la chirurgia osteoplastica mirasse a mantenere all'arto uno scheletro funzionale, praticando il trapianto articolare.

Con la differenza che la trapiantazione ossea è andata a poco a poco guadagnando terreno nella pratica, di pari passo che la ricerca di laboratorio era venuta determinandone i canoni fondamentali, sulla base di numerosissime ricerche sperimentali e anatomo-istologiche; mentre la trapiantazione artico-

(1) La presente memoria riferisce in succinto il contenuto di un lavoro dello stesso autore, dal titolo *Ricerche sperimentali sul trapianto libero osteo-articolare* pubblicato contemporaneamente presso la Tipografia Nazionale, Roma, ottobre 1911, nel quale trovansi maggiori dettagli sulle varie quistioni qui riportate.

lare rappresenta una geniale proposta, applicata alla clinica quasi contemporaneamente da Buchmann e da Lexer (settembre-ottobre 1907), senza che lo sperimento avesse prima investigate in maniera esauriente le leggi che la governano; anzi quando i tentativi di trapianto articolare nell'animale potevano considerarsi come falliti (Lexer): e nelle sue prime applicazioni avrebbe avuto così brillanti successi, che consigliava il Lexer ad impiegarla non soltanto in demolizioni necessarie (neoplasmi scheletrici), ma anche in resezioni praticate a scopo ortopedico.

Anche senza tener conto dei trapianti emiarticolari successivamente eseguiti da altri operatori (Axhausen, Küttner, Kausch, Rovsing, v. Haberer, Walther, Bastianelli) ma limitandomi soltanto alle applicazioni che Lexer in breve volgere di tempo ha dato al metodo (non solo della trapiantazione emiarticolare, ma anche della articolare totale) e riferendomi ai brillanti risultati clinici che egli conta (1), e alle norme che egli ne detta (2) dovremmo considerare il metodo come ormai sanzionato dalla pratica; e il quesito del trapianto libero come definitivamente risoluto. Epperò potrebbe apparire superflua o per lo meno intempestiva una ricerca destinata a studiarlo dal punto di vista sperimentale.

* * *

Ma a chi prenda a considerare l'argomento più da vicino, riescirà evidente che in verità esso merita uno studio più dettagliato, prima di acquistare pieno diritto ad entrare nella pratica. E dirò subito le ragioni sulle quali si basa questa affermazione.

Intendiamo per trapiantazione articolare libera la sostituzione di uno o di ambedue i capi articolari componenti una articolazione resecata, mediante uno o ambedue i capi di una articolazione prelevata dallo stesso o da un altro individuo della stessa specie.

Per le trapiantazioni libere in genere, in quanto vengano impiegate nell'uomo a scopo terapeutico, e quindi esigenti le condizioni più favorevoli alla buona riuscita, non è oggi più il caso di discutere se possa essere impiegato materiale eteroplastico; dal momento che è universalmente riconosciuto che la eterogeneità dell'ospite esercita una sfavorevolissima azione sulla precaria, ulteriore vitalità degli elementi cellulari trapiantati.

Questa sfavorevole influenza — che è meno sensibile negli organismi vegetali e negli organismi inferiori della scala animale — è, per i mammiferi in genere e per

---

(1) Questo chirurgo ha praticato sei volte il trapianto emiarticolare in resezioni per neoplasmi, e quattro volte il trapianto di ambedue i capi articolari (ginocchio) a scopo ortopedico.

(2) Vedi in proposito: LEXER. *Ueber Gelenktransplatantion.* Arch. für klin. Chir., 1909, vol. 90, pag. 263.

l'uomo in ispecie, così spiccata da ostacolare ogni attecchimento, sia pure parziale, degli elementi cellulari di qualunque tessuto trapiantato; anche quando questi siano i meno differenziati, epperò più atti alla rigenerazione (1).

Talchè, se dal punto di vista del dottrinale biologico la trapiantazione libera eteroplastica non ha minore importanza di quella omoplastica, nel campo delle applicazioni che il metodo possa avere nella chirurgia umana, può restare in competizione soltanto l'omoplastica a confronto con l'autoplastica; ma l'eteroplastica deve essere del tutto esclusa (2).

Nelle trapiantazioni articolari eseguite nell'uomo sappiamo che a volta a volta è stato colmato il focolaio di resezione con un solo capo articolare (trapianti emi-articolari [*halbe Gelenkverpflenzungen*]) o con ambedue i capi articolari (nel ginocchio), guarniti o meno dei menischi intra-articolari, dei legamenti e finalmente della capsula.

Sappiamo che i risultati ottenuti — considerati dal punto dal punto di vista clinico — non avrebbero potuto invero essere più brillanti (almeno in molti casi) sia in rapporto alla mantenuta configurazione grossolana dei segmenti scheletrici trapiantati (confermata anche dallo studio radiografico) sia in rapporto alla mantenuta o ripristinata funzionalità articolare.

Che frattanto nelle articolazioni impiantate si stabilissero lesioni a carico della cartilagine era clinicamente dimostrato dalla comparsa di crepitazioni o di veri rumori di scroscio nei movimenti, simili a quelli che si hanno nella artrite deformante.

Ma dei trapianti articolari, eseguiti nell'uomo con esito positivo (3) so-

(1) La attitudine alla rigenerazione fisiologica e patologica, e all'ulteriore vitalità e accrescimento nei tessuti ed organi escissi e trapiantati, decresce in ragione diretta del grado di organizzazione. In ogni organismo questa capacità dei singoli tessuti si comporta in generale inversamente al grado della loro differenziazione (Aschoff, in Lubarsch's Ergebnisse, V, 1898, pag. 22).

(2) Mi condurrebbe troppo lontano dalla mia tesi se volessi riferire, sia pure in compendio, lo stato attuale delle nostre conoscenze sulla trapiantazione in genere e sulla trapiantazione libera in ispecie.

È questo un argomento che ha nuovamente richiamata tutta l'attenzione dei biologi e dei patologi, specialmente dopo che — colla introduzione dei metodi della antisepsi e dell'asepsi anche nel campo sperimentale — è stato possibile eliminare il più valido degli ostacoli alla guarigione di una scontinuità albergante un corpo estraneo, cioè di evitare complicazioni settiche nella evoluzione del focolaio di impianto, incompatibili con la vitalità di questo.

Un recente lavoro monografico di Korschelt (1907), *Regeneration und Transplantation*, pone a fuoco la questione con ogni completezza e dettaglio, specialmente dal punto di vista teoretico e biologico.

La recentissima pubblicazione del Barfurth (1910) *Regeneration und Transplantation in der Medizin*, circoscrive al campo medico l'importante investigazione.

Ma chi voglia formarsi un concetto dello stato odierno della questione della trapiantazione (libera), per quanto si riferisce alle sue applicazioni nel campo anche più ristretto della chirurgia pratica, troverà — nella rivista sintetica di Heller, *Ueber freie Transplantationen* (*ausschliesslich der Transplantationen mittelst der Gefässnath*), pubblicata nel primo « Ergebnisse der Chirugie und Orthopädie » (1910) — una preziosa guida che fa tesoro delle più importanti pubblicazioni comparse dopo che Marchand, nella sua monografia *Sulla guarigione delle ferite, trapiantazione inclusa* (1901), aveva raccolto tutto il lavoro precedente (specialmente considerato dal punto di vista anatomo-patologico).

(3) È ovvio che nei casi con esito sfavorevole (o pel trapianto — come in quello emi-articolare di Axhausen, dove la suppurazione del focolaio ha determinata la parziale

lamente di taluni (fra quelli di Lexer) hanno dato occasione allo studio anatomico ed istologico dei componenti il trapianto a varia distanza di tempo dalla operazione.

Sappiamo che Lexer ha esaminati:

a) un trapianto di 5 mesi (praticato in una giovanetta di 12 anni in cui aveva resecato il terzo inferiore del femore per sarcoma centrale; e dove la recidiva indicò la demolizione). Egli trovò « la cartilagine articolare microscopicamente ben conservata... ma in molti punti assottigliata e rivestita da un panno connettivale (...*abgeschliffen und mit bindegewebige Pannus versehen*) »;

b) un trapianto di un anno e 5 mesi (praticato in un uomo di 38 anni per sarcoma centrale del terzo superiore della tibia, dove una fistola locale e una grave psicopatia rese indicata la demolizione). Trovò in esso necrosi ossea metafisaria; la cartilagine articolare tibiale usurata a tratti (*stellenweise*)... ma anche sul femore....: menischi solidamente guariti (*festgeheilt*) al pezzo tibiale (dagli atti del 39° Congresso della Soc. Ted. di Chir., 1910);

c) uno dei due trapianti di ambo i capi articolari (comunicati al 37° Congresso, e precisamente quello in una giovanetta di 20 anni) dette occasione, dopo 5 mesi dall'operazione, ad un intervento secondario [trapianto libero di una vaginale di idrocele per costituire una nuova capsula]: e in questa biopsia l'operatore trovò che il pezzo trapiantato (macroscopicamente considederato) era mantenuto in tutti i suoi componenti. Un piccolo tratto dell'epifisi (inferiore) fu prelevato per lo studio microscopico e si vide che l'unione fra trapianto e ospite era mantenuta da connettivo compatto, e da osso neoformati « che la cartilagine conteneva cellule ben colorabili, che il midollo era ripieno di vasi..... secondo tale reperto dobbiamo parlare di una *guarigione istologica* » (atti del 37° Congresso della Soc. Ted. di Chir., 1908).

Cioè i primi due reperti istologici dimostrano in atto, nei componenti del blocco trapiantato alterazioni evidenti; che per essere (col Lexer) interpretate come conseguenti alla incongruenza delle superfici affrontate, presuppongono risoluta in senso negativo una pregiudiziale che — allo stato delle nostre conoscenze sull'attecchimento dei trapianti in genere — credo meriti di essere posta: *se cioè il blocco trapiantato, attecchisca o meno nella nuova sede.*

Il terzo reperto (che viceversa è il primo comunicato) è certamente più importante perchè dimostrerebbe, per Lexer, la *guarigione istologica* della

---

sequestrazione della testa del II metatarso, trapiantato al posto dell'estremità cefalica dell'omero — o per l'individuo e pel trapianto insieme, come nei casi Vaughan, di Hinz, dove nel focolaio di resezione del ginocchio occupato dal trapianto la suppurazione ha portato alla formazione di fistole pertinaci, che rispettivamente o condussero a morte l'infermo, o indicarono la demolizione dell'arto) il risultato negativo, istologicamente controllato, non può fornirci nessun elemento di giudizio sul metodo.

cartilagine articolare nel trapianto: ma l'affermata « colorabilità degli elementi cartilaginei », della quale egli parla, a me pare che non costituisca un argomento sufficiente per stabilire se essi siano in realtà gli elementi trasportati e mantenuti vitali, o se non siano elementi neoformati, di sostituzione.

È noto infatti che dobbiamo ritenere che « in nessuna trapiantazione (libera) riuscita si possa parlare di una semplice sopravvivenza di tutta la massa trapiantata, come generalmente un tempo si ammise; ma i tessuti trapiantati vadano incontro a una degenerazione di alto grado, fino a necrosi parziale, per essere poi, rigenerati più o meno completamente dagli elementi sopravissuti, a seconda che questi trovarono condizioni più o meno favorevoli all'attecchimento. (Saltykow) (1).

Ora, poichè questa affermazione è una verità scientificamente assodata in modo rigoroso, è logico che ci poniamo due questioni, e cioè:

I. I singoli tessuti che prendono parte alla costituzione di una articolazione posseggono attitudine allo attecchimento? e in quale misura?

II. Nell'affermativa al precedente quesito, l'aggruppamento di questi tessuti nella struttura dell'organo quale si ha in un'articolazione, modifica o meno la loro attitudine all'attecchimento?

ad I. Principalmente nelle ricerche e nelle osservazioni di Ollier, di Wolff, di Rudnew, di Jakimowitsch, di Adamkiewicz, di Manley, di Buscarlet, di Schmitt, di David, di Radzimowsky, di Bonome, di Barth, di Möller, di Valan, di Pascale, di Fishoeder, di Biagi, di Bramann, di Klapp, di Timann, di Mangoldt, di Tomita, di Codivilla, di Saltykow, di Axhausen, di Frangenheim, di Cohnheim e Maas, di Donati e Solieri, di Morpurgo, di Grohé, di Nolte, di Cornil e Coudray, di Nakahara e Dilger, di Porcile, di Baikow, di Bruns, di Goujon, di Kölliker, di Sacerdotti, di Tizzoni, di Zahn, di Fischer, di Prudden, di Seggel, di Leopold, Helferich, di Enderlen, di Zoppi, di Galeazzi, di Mangold, di Henle, di König, di Körte, di Weglowski, di Tuffier, di Gluck, di Kirschner, di Rehn possediamo sufficienti dati di fatto per rispondere in maniera esauriente al primo quesito sia sullo base dello

(1) Possono considerarsi come condizioni *sfavorevoli* all'attecchimento degli elementi del trapianto:

a) la eterogeneità del materiale trapiantato (eteroplastica);

b) la conservazione prolungata del materiale trapiantato. (In questo sono stati da Saltykow constatati fenomeni rigenerativi, per quanto in grado minimo, anche in blocchi conservati asetticamente per 14 gg. prima della trapiantazione);

c) qualunque azione di ordine fisico, chimico, biologico, che possa minorare la vitalità degli elementi sopravvissuti.

Possono essere considerate come condizioni *favorevoli* all'attecchimento:

a) la omogeneità del materiale trapiantato (autoplastica superiore all'omoplastica);

b) la minore differenziazione degli elementi. A proposito di questa dobbiamo però ricordare che, (secondo Saltykow):

α) non si può dire che i tessuti embrionali in genere sopportino la trapiantazione meglio che quelli dell'adulto, poichè le varie specie di tessuto si comportano diversamente in questo rapporto;

β) dei tessuti postembrionali i più giovani sono più adatti alla trapiantazione.

studio sperimentale, sia dai risultati di trapianti eseguiti nella umana economia.

Le quali ci autorizzano a considerare come dimostrato che l'osso e la cartilagine in trapianto libero, compiuto, nelle condizioni più favorevoli *possono* attecchire negli elementi loro meno differenziati e precisamente negli elementi del periostio e del midollo per l'osso, del pericondrio e negli elementi stessi condrali per la cartilagine embrionale e fetale: mentre il restante degli elementi più differenziati (i quàli nell'osso e nella cartilagine rappresentano la maggior parte) degenerano.

Dalla proliferazione degli elementi attecchiti traggono origine tessuti (omologhi) di nuova formazione, che tendono a sostituirsi a quelli necrotici, unendosi alla neoformazione connettivale (e ossea, se il trapianto ha sede nei tessuti a proprietà osteogena) proveniente dalla moltiplicazione degli elementi dell'ospite.

ad II. Ma poichè è apoditticamente accertato che in ogni trapianto libero gli elementi trapiantati potranno vivere e moltiplicarsi soltanto a patto che dall'ospite sia fornito loro il materiale nutritizio necessario, è ovvio che i risultati acquisiti per i trapianti isolati di singoli tessuti (osso, cartilagine) non possano rigorosamente essere riferiti a trapianti, nei quali questi tessuti siano trasportati in nuova sede, molteplici e variamente organati; poichè in tal caso possono entrare in valore fattori, condizionati dai rapporti topografici dei singoli tessuti costituenti il trapianto, sufficienti ad esercitare una influenza deleteria sulla vitalità anche di quegli elementi che pure in sè stessi avrebbero posseduta l'attitudine all'attecchimento.

Epperò volendo trasportare i dati di fatto acquisiti pel trapianto libero dei singoli tessuti (osseo, cartilagineo) al quesito del trapianto articolare — col quale nelle condizioni più semplici andiamo a portare in nuova sede un blocco osteo-condrale, risultante da un disco osseo epifisario rivestito da cartilagine articolare (priva di pericondrio e già notevolmente differenziata) — saremo in pieno diritto di chiederci:

a) Se e quanto dei componenti meno differenziati del trapianto in questa speciale condizione di rapporti topografici possano attecchire.

b) Che se il trapianto articolare, in luogo di limitarsi al trasporto di un semplice disco osseo epifisario, ricoperto su una delle superfici dal rivestimento cartilagineo articolare (date le indicazioni per le quali viene eseguito) debba utilizzare insieme tutta l'epifisi, unita a un tratto più o meno esteso della metafisi, questa condizione di fatto può esercitare una qualche influenza sul (parziale) attecchimento del trapianto?

c) E in terzo luogo la presenza della cartilagine coniugale nel blocco osteocondrale trapiantato esercita influenza sull'attecchimento dei componenti del blocco? e quale? e in questa condizione di trapianto la cartilagine di co-

niugazione può mantenere la sua vitalità, oppure, variate le condizioni di trapianto (di Helferich e di Zoppi) l'ulteriore destino della sinfisi è modificato?

d) E in quarto luogo nei trapianti di ambedue i capi articolari i legamenti trasportati insieme attecchiscono?

e) E finalmente la presenza o meno della capsula articolare (continua) nel blocco trapiantato esercita una influenza sul destino del trapianto?

A questi singoli fondamentali quesiti, che di necessità si affacciano alla mente, collegati con il quesito della trapiantazione articolare, non dànno una risposta esauriente i reperti clinici del Lexer (e tanto meno degli altri operatori).

Talchè — fino a tanto almeno che non si disponga di materiale di osservazione più ricco — per rispondere *ad II* dovremo valerci sopratutto dei risultati della ricerca sperimentale; la quale, per quanto si riferisce al trapianto articolare libero, rappresenta un campo esplorato ancora in maniera insufficiente e con risultati affatto discordi.

Possono ricollegarsi a questo secondo quesito le ricerche di Bert, di Marchand, di Saltykow, di Tomita, di Tizzoni, di Cornil e Coudray: ma più strettamente attinenti al problema del trapianto articolare sono quelle di Judet, di Wrede, di Impallomeni (1).

Judet (1903) ha condotto una ricerca importante ma, secondo me, non sufficientemente basata (da fatti anatomici) specialmente per quanto riguarda le conclusioni seconda e terza (2).

Wrede, dava comunicazione preliminare di un suo studio sperimentale rigorosamente condotto sullo stesso argomento al Congresso chirurgico tedesco di due anni addietro (1909): ma non ha mai pubblicata la sua ricerca completa.

Impallomeni (1911) riferisce i propri esperimenti così succintamente e trascura ogni indagine anatomica sia grossolana che microscopica dei propri trapianti: talchè i risultati che Egli crede di aver ottenuti non sono da considerare come rigorosamente dimostrati e tanto meno le sue conclusioni.

Dalle varie ricerche sperimentali risulta assodato (Tizzoni, Cornil e

(1) Borst aveva inscritto all'ordine del giorno dell'ultimo Congresso internazionale di Patologia di Torino (ottobre 1911) una comunicazione in tema di trapianto articolare sperimentale; che poi non ha svolto e della quale che io sappia, non ha ancora pubblicati i risultati.

(2) La cartilagine articolare perde l'attitudine al trapianto in assenza della sinoviale: (couclusione che contrasta con i reperti della esperienza XIV e XV dove l'A. ha riscontrato che lo strato profondo della cartilagine era inspessito..... costituito « par des cellules cartilagineuses ayant proliféré »); l'insieme organico costituito dalla cartilagine articolare e dalla sinoviale possiede l' attitudine al trapianto (conclusione che discende da due soli reperti: esperimento XIV e XV, dove si sarebbe riscontrata la *guarigione istologica* di tutto il componente cartilagineo costituente il trapianto: fatto in contraddizione con le nostre conoscenze sulla evoluzione dei trapianti e che pertanto meritava una base sperimentale più larga per essere accettato).

Coudray; Judet) che in trapianto autoplastico od omoplastico la cartilagine articolare, raddoppiata da un sottile strato osseo, può attecchire in sede articolare. Wrede conferma il risultato positivo del trapianto, ma porrebbe in evidenza la comparsa di gravi alterazioni strutturali (usure) nel tratto trapiantato; si riserva di stabilire se tali lesioni siano necessarie o conseguenti alla speciale tecnica impiegata nell'intervento.

Judet vorrebbe che l'attecchimento della cartilagine articolare trapiantata fosse condizionato dalla esistenza della sinoviale, in avvolgimento continuo, sulla articolazione plastica: ma questo suo asserto non viene dimostrato in maniera rigorosa dalle sue ricerche: e i tentativi da Wrede compiuti in questo senso non confermerebbero la tesi di Judet avendo Egli avuto risultato negativo in tutti i trapianti totali. Impallomeni invece avrebbe ottenuto risultati positivi: ma questi esperimenti finchè, non siano integrati dallo studio anatomico, non sono da considerare come univoci.

Così che alla maggior parte delle domande, che in tema di trapianto articolare libero ci siamo posti, la ricerca sperimentale o non ha risposto o ha risposto in maniera non esauriente.

Da quanto fin qui ho detto si rende manifesto che — senza voler menomamente discutere i brillanti risultati ottenuti da Lexer e da altri chirurgi dal trapianto articolare libero nella clinica umana — nella scarsezza di reperti anatomo-patologici provenienti da questa, e nella assoluta insufficienza di quelli sperimentali, uno *studio sperimentale sulla trapiantazione osteo-articolare libera* (1) lungi dall'essere ozioso merita tutto il nostro interessamento.

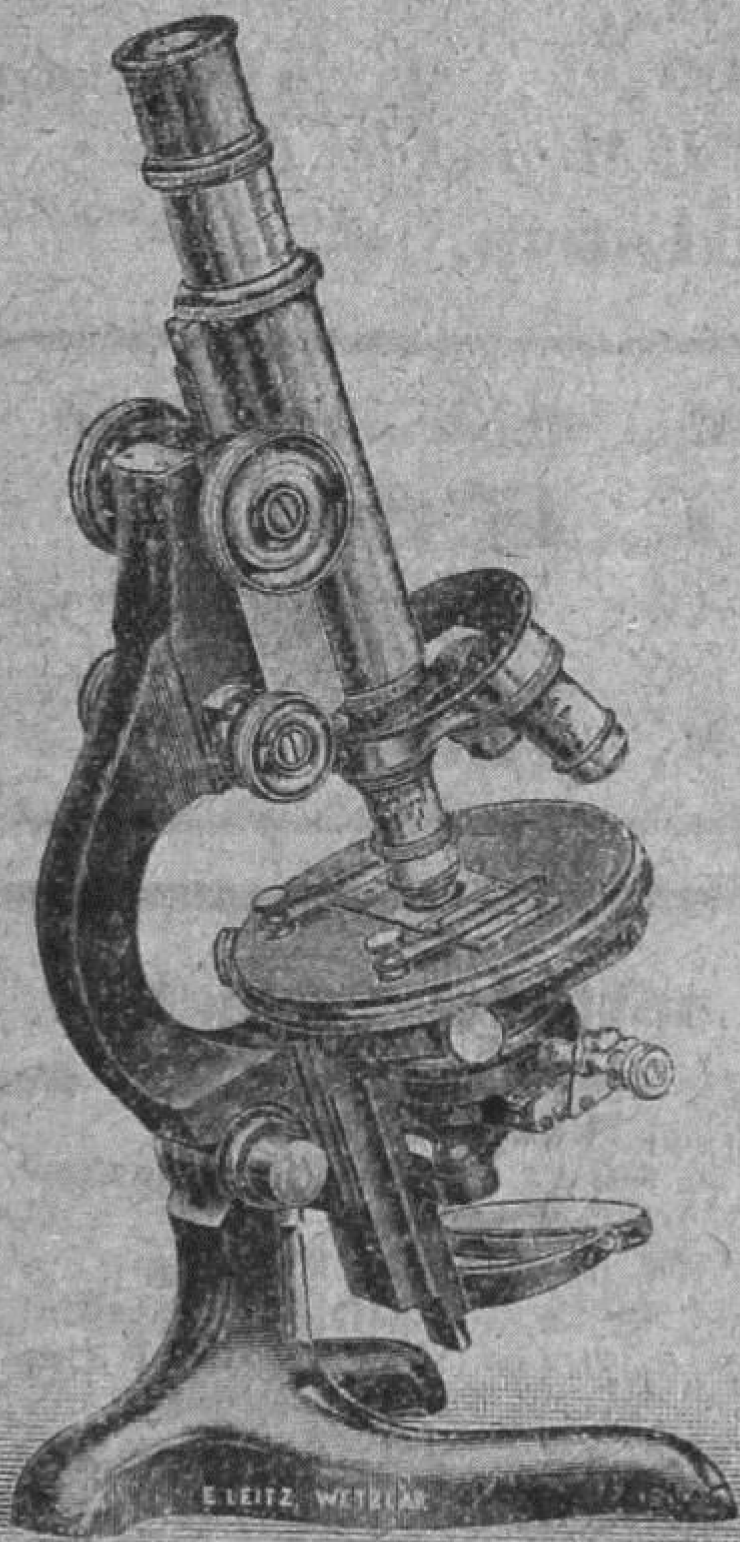
Esperienze personali.

Poichè abbiamo visto che è da considerare come sperimentalmente assodata la possibilità dell'attecchimento (sia pure parziale: Wrede) di trapianti liberi osseo-cartilaginei, comprendenti un sottile strato della epifisi insieme con la cartilagine articolare, praticati in sede di resezione articolare, ho ritenuto superfluo di ripetere questo stesso impianto.

E poichè d'altra parte [se ne togli i casi nei quali il trapianto articolare in sede di resezione per anchilosi avrebbe una indicazione ortopedica (2)],

(1) Ritengo che — in operazioni nelle quali si trasporta un blocco nel quale il componente osseo rappresenta uno degli elementi integranti — a rigore di termini debba parlarsi di trapianti *osteo-articolari* e non semplicemente *articolari:* tanto più che col nome di trapianti articolari sono stati definiti anche impianti di tessuti, non organati in una articolazione, praticati in sede articolare; nei quali trapianti il suffisso articolare si riferisce quindi esclusivamente alla nuova sede e non insieme alla provenienza dei tessuti impiantati.

(2) Nell'indicazione di restituire la mobilità ad una articolazione sinostosica il trapianto articolare libero entrerebbe in concorrenza con numerosi altri metodi (di resezione articolare ortopedica); mentre nella indicazione di compensare una *demolizione* (da trauma o chirurgica, per processo patologico) il trapianto articolare non potrebbe essere sostituito, nella maggior parte dei casi, da nessun altro compenso atto a mantenere allo scheletro non solo la mobilità, ma anche la lunghezza dei suoi segmenti: quindi è che — *se il trapianto articolare libero sarà stabilmente accolto nella clinica* — è da prevedere che esso troverà meno frequenti applicazioni su indicazioni ortopediche che su quelle di chirurgia conservatrice.



E. Leitz, Wetzlar

Berlino N. W. — Francoforte s/M. — S. Pietroburgo
Londra — New-York — Chicago

Rappresentante e Depositario Generale per l'Italia:

Torino — A. C. ZAMBELLI — Torino
Corso Raffaello, 20

MICROSCOPI

MICROTOMI

Apparecchi microfotografici
Apparecchi di proiezione

Obbiettivi fotografici — Canocchiali a prisma

Catalogo speciale P *si spedisce gratis a chi ne fa domanda.*

MICROSCOPI

Voigtländer

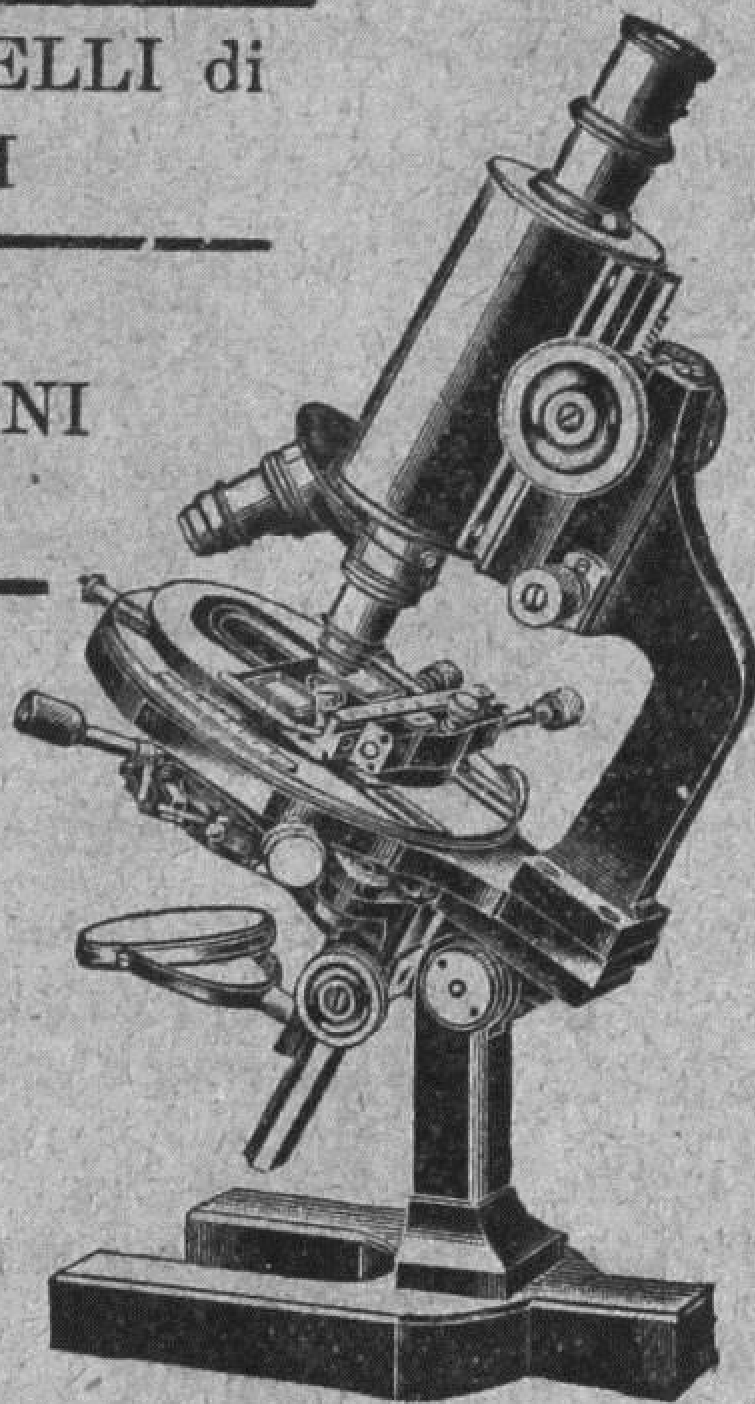
TUTTI i MODELLI di STATIVI

Tutte le COMBINAZIONI di LENTI

Apparecchi per MICROFOTOGRAFIA

TIPI ECONOMICI

VOIGTLÄNDER & SOHN
Braunschweig (Germania)



Chiedere listini e prezzi ai **Rappresentanti**
Ing. **A. RASTELLI E C.**
ROMA - Via Nazionale, 102 - ROMA

GLICERIL

Formola del Chim. Farm. L. MONTEVERDE

Ristoratore delle forze a base di erbe

esclusa ogni sostanza velenosa.

Rigenera le forze muscolari e nervose deperite, eccita l'appetito, guarisce le malattie dello stomaco e degli intestini. È utilissimo nell'anemia, nella neurastenia, nelle malattie di fegato, nel diabete e nella stitichezza.

Prezzo del flacone L. **2.50**

Richiedere campioni e letteratura alla Società del Gliceril in Chiavari.

Deposito in Roma presso l'*Agenzia del Policlinico*, Via Capo le Case, 18.

Port'aghi di Sims. Lunghezza cent. 19 L. 8, pei nostri abbonati L. 6 franco di porto. Vaglia alla *Agenzia del Policlinico.* - ROMA.

in tutte le altre indicazioni al trapianto articolare di uno o di ambedue i capi articolari, questo dovrebbe rappresentare il mezzo di compensare a demolizioni (parziali) più o meno vaste, dei capi articolari, eseguite per neoplasmi dello scheletro o dell'articolazione o a estese lesioni traumatiche, ho ritenuto più opportuno di non circoscrivere la mia ricerca al trapianto di un blocco osteo-condrale costituito da uno stratarello spugnoso epifisario, lasciato unito al suo rivestimento diartrodiale; ma trasportare insieme con la cartilagine articolare tutta la epifisi e la metafisi con un tratto della diafisi, rivestite del loro periostio e contenenenti il loro midollo. Tanto più che in questa guisa nei trapianti in sede di resezione potevo riuscire a fissare l'impianto (mediante l'incavigliamento) senza ricorrere a speciali mezzi di osteosintesi (vedi oltre).

Ho praticato trapianti nei tessuti connettivali molli, cruenti e nella grande sierosa peritoneale (serie *A*); oppure in sostituzione di una articolazione resecata (ginocchio), nei connettivi scheletrici e periarticolari (serie *B*).

Le due serie di esperienze credo di dover mantenere distinte non tanto per la diversità di struttura del tessuto connettivale nel quale l'impianto veniva accolto e albergato (perchè, in ultima analisi, tanto negli esperimenti della prima serie che in quelli della seconda, il blocco trapiantato veniva a trovarsi circondato da tessuti connettivali; che gli costituivano un letto sieroso nei trapianti intraperitoneali, un letto cruento a strutture lasse o a strutture compatte, ossee, rispettivamente nei trapianti nel sottocutaneo e in quelli in sostituzione di una articolazione resecata): ma per l'alto significato che sull'evoluzione del trapianto possono esercitare le esigenze funzionali (statiche e dinamiche) cui il trapianto stesso è sottoposto, allorchè viene praticato in sede scheletrica.

Tanto nell'una che nell'altra serie di esperimenti ho praticato trapianti articolari:

a) *totali*, cioè comprendenti ambedue i capi articolari, con le relative cartilagini diartrodiali, con tutti i ligamenti, compresi gli intrarticolari, con la capsula sinoviale intatta (questi trapianti, dal punto di vista dei componenti, possono essere definiti come *osteo-condro-sindesmo-artrali*);

b) *parziali*, che comprendono due sottospecie:

α) e cioè trapianto di un blocco che differisce dal precedente, soltanto perchè sinovectomizzato (tr. *osteo-condro-sindesmale*);

β) e trapianto di un solo capo articolare (tr. *osteo-condrale*).

A questi ultimi (β) ho dato largo sviluppo soltanto nei trapianti sottocutanei.

Come animali di esperimento ho impiegato i conigli, e in pochi esperimenti le cavie. Il materiale trapiantato (tranne che nei conigli CXXV e CXXVI) (1) fu sempre omoplastico.

(1) I numeri romani coi quali sono contrassegnati i singoli animali ripetono quelli che gli animali avevano nella conigliera (e nel protocollo delle esperienze) e non costituiscono una serie continua, perchè nella conigliera erano contemporaneamente in cattività anche animali sui quali si studiavano sperimentalmente altri argomenti.

SERIE *A*. — **Trapianti liberi in tessuti molli.**

In una prima serie di esperimenti ho praticato trapianti liberi (omoplastici) nei tessuti molli; e più precisamente o in una tasca scavata nel sottocutaneo, per scollamento ottuso, attraverso ad una piccola breccia cutanea, oppure nella cavità peritoneale: cioè trapianti nei connettivi cruenti o in una sierosa.

Il materiale (omogeneo) da trapiantare è stato a volta a volta una delle articolazioni o uno dei capi articolari, prelevati ad un altro animale della stessa specie di quello in cui si faceva il trapianto: ed ho impiegato tanto materiale proveniente da animali giovani, quanto proveniente da animali adulti. Il prelevamento veniva fatto con ogni cautela asettica dall'animale appena sacrificato.

Dal blocco da trapiantarsi venivano allontanate, con la più scrupolosa possibile diligenza, tutte le inserzioni tendinee, aponeurotiche, muscolari (seguendo i concetti ribaditi da Axhausen e da Lexer). In un gruppo di esperimenti veniva rispettata la integrità della capsula articolare: nell'altro venivano impiegati capi articolari liberi di capsula.

Il trapianto veniva eseguito a breve distanza di tempo dal prelevamento; meno negli esperimenti dell'ultimo gruppo (*c*) dove nel maggior numero dei casi il materiale era stato prelevato da 18 a 24 ore prima del trapianto (la durata di conservazione risulta nei singoli esperimenti). La conservazione del materiale veniva fatta costantemente in Petri sterili [mantenute alla temp. del laboratorio (+ 12° + 18°), ravvolte nella stessa carta in cui erano state sterilizzate].

Quanto alla tecnica del trapianto non dirò altro che la preparazione del campo veniva fatta alla Grossich; che la breccia veniva costituita con istrumenti sterili, preoccupandoci sopratutto di non toccare direttamente con le dita le superfici cruente: la sintesi veniva fatta in uno o più piani (rispettivamente nei trapianti sottocutanei o intraperitoneali): una striscia di garza collodionata costituiva la medicatura.

Il materiale trapiantato veniva prelevato a varia distanza di tempo dall'eseguito trasporto: questo risulta nello studio di dettaglio delle condizioni anatomo-istologiche del blocco trapiantato, eseguito su pezzi trapiantati da un tempo vario fra 4 giorni e 6 mesi.

Mai non ebbi a lamentare suppurazione nel focolaio di trapianto.

Nei prelevamenti di materiale impiantato da meno di 8-10 giorni — cioè prima che dai tessuti circostanti al blocco trapiantato incominciasse la neoformazione di granulazioni a compenetrarlo, e quando ancora esisteva in quelli una discreta infiltrazione leucocitaria — per sincerarmi della asetticità del focolaio praticavo la seminagione di qualche tubo (di terreno di cultura) con un'ansa di midollo del pezzo trapiantato: e mai non ebbi sviluppo di germi.

Quando il materiale trapiantato era rimasto nella nuova sede per più di due settimane esso aveva acquistato intimi rapporti con i tessuti che lo avvolgevano incapsulandolo e fu prelevato insieme con questi.

Avendo in questa serie (A) di esperimenti impiegato cavie e conigli possiamo distinguere in essa:

a) un primo gruppo: nella cavia: comprende trapianti liberi di blocchi articolari *in toto* (osteo-condro-sindesmo-artrali):

α) nel sottocutaneo;

β) nella cavità peritoneale;

b) un secondo gruppo: nel coniglio: comprende trapianti liberi di blocchi articolari *in toto* (osteo-condro-sindesmo-artrali):

α) nel sottocutaneo;

β) nella cavità peritoneale;

c) un terzo gruppo: nel coniglio: comprende trapianti liberi di capi articolari (osteo-condrali) nel sottocutaneo.

All'atto del prelevamento del pezzo impiantato in tessuti cruenti esso presentava un aspetto del tutto differente a seconda che fossero decorsi pochi giorni o molte settimane dal trasporto: e più precisamente nei pezzi trapiantati nei tessuti cruenti da meno di 10-15 giorni (mentre le pareti della sacca erano succulente, rivestite da granulazioni emorragiche) si constatava (macroscopicamente) più o meno intensa infiltrazione ematica dell'impianto, specialmente dei connettivi, e scarse lacinie di aderenze fibrose (tenui, lacerabilissime) mettevano in rapporto il trapianto coll'ospite: nei blocchi ospitati nei tessuti cruenti da maggior tempo — e dove l'asportazione si potè fare soltanto a costo di esciderli insieme a tessuti della capsula che li circondava — l'aspetto loro era quello di ossa rivestite da un mantello connettivale (più pallido e più compatto del normale periostio se l'esperimento aveva durato qualche mese).

Il materiale trapiantato nel cavo peritoneale era abitualmente avvolto nell'omento e spesso aderente a qualche ansa intestinale (una sola volta fu riscontrato libero nella cavità sierosa: cavia VII; 48 gg.): nei trapianti di più vecchia data la capsula (omentale) era ischemica a paragone dell'omento prossimale.

Allontanando l'avvolgimento congiuntivale (neoformato) le ossa costituenti il trapianto (se di antica data) ci si mostravano con apparenza simile a quella di osso macerato; gli angoli e spigoli vivi (del margine diafisario) erano arrotondati; ma non presentavano del resto modificazioni (macroscopicamente) apprezzabili nelle dimensioni e nella forma. Va posto in rilievo il fatto che la decalcificazione di questi pezzi si compieva più rapidamente che non nei controlli [vedi trapianti sottocutanei (nella cavia) 60, 70, 80 giorni] (1).

La regione articolare era essa stessa avvolta e concresciuta coi connettivi circostanti che si seguitavano nella capsula.

L'articolazione manteneva sempre possibili i movimenti passivi nelle normali direzioni (solo in qualche caso alquanto limitati): le autotipie radiografiche riportate a Fig. 1 e Fig. 2 a pag. 540 stanno a dimostrarlo.

Se in questi pezzi (trapiantati sia pure da molti mesi) si allontana il mantello connettivale che avvolge direttamente la diartrosi, la cartilagine di rivestimento ci si presenta *simile nell'aspetto macroscopico alla cartilagine articolare normale*, con la differenza che è meno trasparente di questa e che spesso ha superficie vellutata, alla quale si trovano aderenti sottili lamelle o lacinie connettivali lasse che si svolgono nella cavità.

Nei trapianti sottocute di capi articolari isolati (del gruppo c) — nei quali quindi il rivestimento cartilagineo s'è trovato direttamente a contatto con i tessuti cruenti — questo è in molti punti aderente alla capsula connettivale (di neoformazione) che lo avvolge; ma non presenta caratteri (macroscopicamente apprezzabili) differenti da quelli del rivestimento cartilagineo dei trapianti precedenti (dei gruppi a e b).

(1) Tomita ha potuto a volte sezionare epifisi ossee, trapiantate da almeno due mesi, senza prima decalcificarle.

Se nel capo articolare (trapiantato) si immerge la punta di un istrumento metallico (bistori) in corrispondenza della sincondrisi interepifisaria e le si conferisce una lieve spinta che le faccia esercitare un'azione di cuneo, la epifisi si distacca

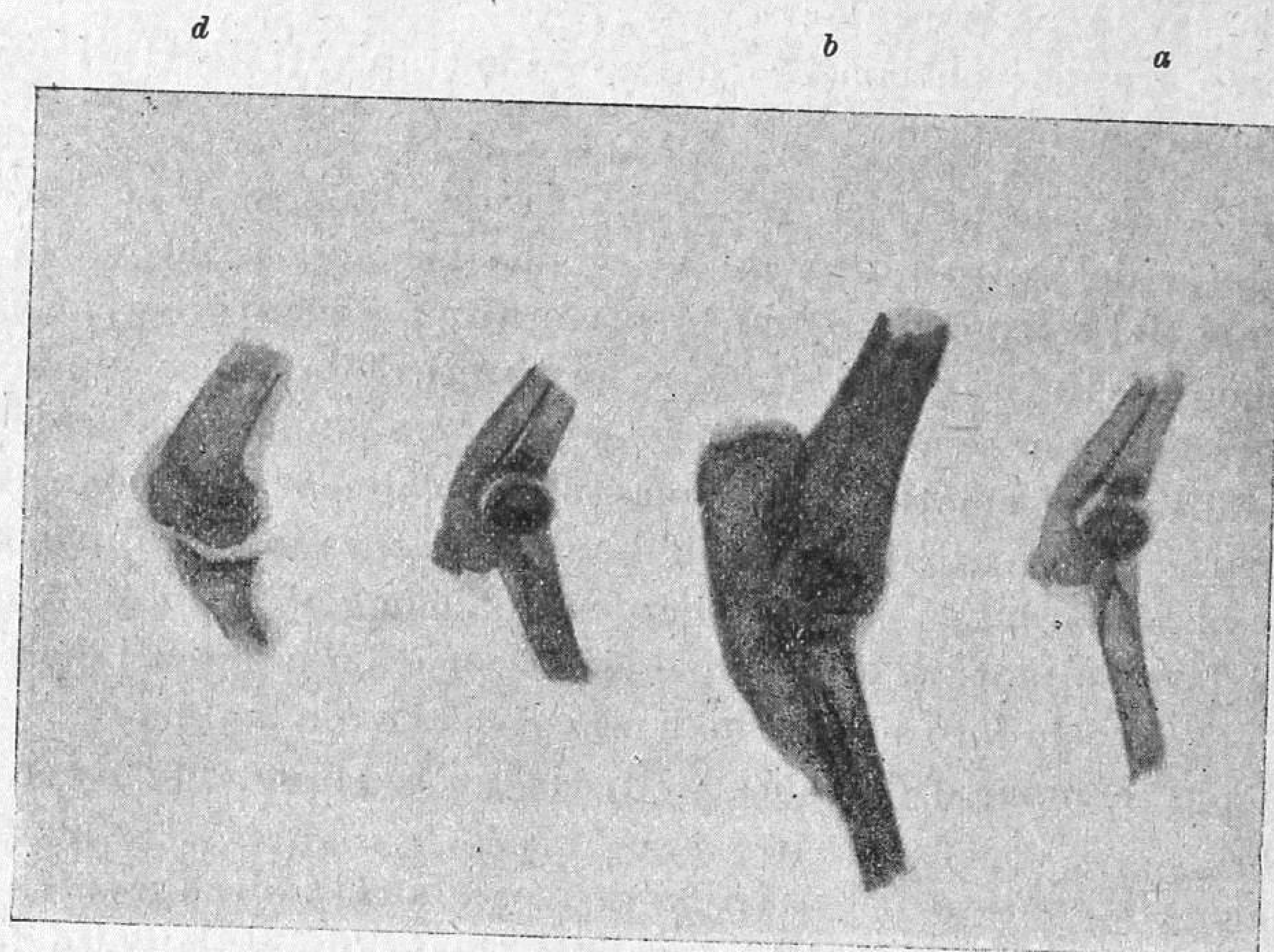


Fig. 1.

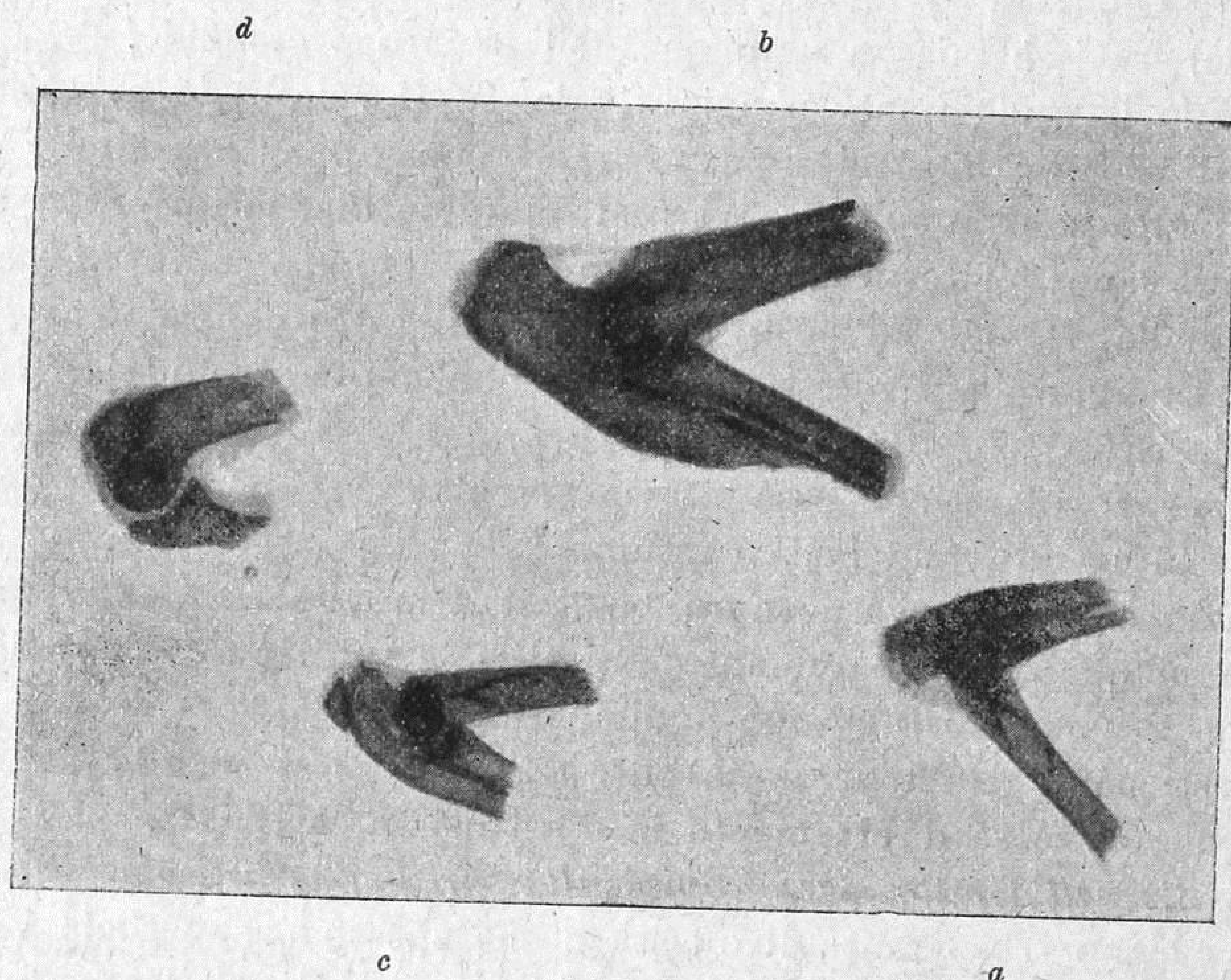


Fig. 2.

Fig. 1-2. — Radiografia di articolazioni (omoplastiche) trapiantate nel sottocutaneo (*a*, *b*, *c*) e nel cavo peritonale (*d*) di coniglio e prelevate rispettivamente dopo 60, 100 e 180 giorni.

sotto uno sforzo minimo, non maggiore di quello che sarebbe necessario in un osso cotto. Ma in questo distacco la cartilagine di coniugazione, piuttosto che strapparsi secondo un piano più o meno irregolare, ma per la maggior parte interessante la zona ossea contigua al disco cartilagineo come avviene se, sotto uno sforzo più intenso, si pratica la stessa manovra su un osso dell'animale vivente o appena sacrificato, si interrompe nel suo spessore e secondo una superficie accidentata e anfrattuosa per la presenza di numerose, basse, lacinie perpendicolari al piano sincondrale, che

restano aderenti tanto alla epifisi che alla metafisi. L'aspetto del tessuto sincondrale ricorda quello della cartilagine cotta.

Senza entrare nel dettaglio dei singoli reperti istologici — del quale riferisco nella pubblicazione *in extenso* sopracitata — mi limiterò qui a darne un ragguaglio riassuntivo (1).

L'esame istologico di questi 59 trapianti liberi praticati in sede connettivale (cruenta o sierosa) pone prima di tutto in evidenza che mentre nei trapianti totali e in quelli parziali (un solo capo articolare) non si ha grande differenza di reperti in riguardo al comportamento dei componenti « *osso* » e « *cartilagine coniugale* » del trapianto, si ha invece una rilevantissima diversità in riguardo alla « *cartilagine articolare* »; questa presenta una spiccata tendenza a mantenersi almeno in parte vitale nei trapianti parziali, mentre si necrosa rapidamente e totalmente, quasi senza eccezione, nei trapianti totali.

Ma qui è necessario stabilire una pregiudiziale: e cioè che il reperto di ogni singolo pezzo presenta costantemente e senza eccezione notevolissime differenze da preparato a preparato preso ad esaminare; cosicchè, per esempio, quella trabecola ossea che in un preparato risulta contenere cellule vitali, in altre sezioni dello stesso pezzo mostrasi totalmente o parzialmente necrotica.

Questa variabilità di reperto per uno stesso tessuto e per uno stesso esperimento nei vari preparati esaminati, che è esponente della discontinuità dei territori di alterazione, non permette che si confrontino in maniera assoluta i preparati allestiti da esperimenti di varia data, in rapporto all'epoca di comparsa delle lesioni. E dobbiamo invece limitarci a constatare la esistenza di territori necrotici e la persistenza di elementi vitali (2) ponendo eventualmente in evidenza la prevalenza di questi o di quelli; ma sempre limitando il nostro giudizio ai preparati studiati. E poichè non sarebbe stato prezzo dell'opera di praticare uno studio istologico su sezioni seriali dei pezzi trapiantati, quindi non possiamo escludere che in questi stessi pezzi si aves-

(1) Tanto in questa serie (A) di esperimenti come in quelli della serie successiva (B) il materiale fu fissato in Müller-formolo e successivamente negli alcool graduali: la decalcificazione fu ottenuta con acido nitrico, diluito in H^2O, al 5 per cento (tranne che in pochissimi casi dove fu impiegata la foroglucina; questa fu però abbandonata perchè rendeva difficile di graduarne, in modo confacente allo scopo, l'azione decalcificante su tessuti in gran parte necrotici). Fu praticata costantemente la inclusione in paraffina; e per la colorazione delle sezioni (sui vetrini) fu impiegata la ematossilina acida (Ehrlich) e la eosina (alcoolica) come tinta di contrasto.

(2) La *vitalità* degli elementi cellulari nell'esame dei preparati fu giudicata sulla base di uno o più dei seguenti criteri:

a) dalla colorabilità del nucleo. E qui debbo affermare che tutte le volte che il nucleo cellulare presentava fatti degenerativi (picnosi, cariolisi, carioressi) e tutte le volte che si potesse anche restare in dubbio sulla esistenza o meno di essi, concludevo sfavorevolmente piuttosto che esser esposto a cadere nell'errore di considerare come vitali elementi a incipiente degenerazione;

b) dalla presenza di figure di divisione in atto; che realmente di rado sono state riscontrate nei vari tessuti;

c) dalla presenza di prodotti di moltiplicazione degli elementi in discussione (neoformazione osteoide, ossea, cartilaginea).

sero potuto ottenere reperti a dettagli alquanto differenti da altri preparati.

Stabilita questa pregiudiziale, che limita quindi ad una portata relativa ai preparati esaminati molte delle affermazioni che passiamo a fare, veniamo adunque allo studio comparativo dei preparati.

a) Nel componente *osseo* del trapianto (quale organo), allo interrompersi delle sorgenti di sua irrorazione circolatoria si stabilisce immediatamente la degenerazione di tutto il sistema vascolare (sia haversiano, che midollare) che colpisce insieme il contenuto, la parete vasale e i connettivi ad essa contigui: già in terzo giorno sono spiccatissimi in esso questi fatti degenerativi.

Ma gli elementi cellulari della *tela ossea* — sia compatta, che spongiosa — quelli del periostio e quelli del midollo rispondono diversamente alla brusca interruzione del flusso sanguigno.

α) La *tela ossea* si necrosa rapidamente, ma la compatta e la spongiosa non mostrano la stessa vulnerabilità: infatti mentre in molti dei preparati da pezzi trapiantati da sole 1-2 settimane e nella maggior parte di quelli allestiti da trapianti di più di due mesi, riscontriamo la compatta necrotica quasi senza eccezione, negli stessi preparati e in quelli di maggior durata troviamo nella spongiosa più o meno numerose lamelle a cellule ossee vitali, frammiste a lamelle necrotiche (ad es. fino a 6 mesi dal trapianto intraperitoneale nel con. LIV). I piccoli frammenti di sostanza compatta diafisaria (scheggie) si comportano in questo rapporto similmente alla spongiosa (trapianto sottocute di 160 gg. nel con. LVIII).

Ma se è possibile di riscontrare cellule ossee vitali anche a così notevole distanza di tempo dall'epoca del trapianto, la maggior parte di esse, fino dalle prime settimane, ci presentano segni evidenti di degenerazione, di morte.

β) Il periostio invece trasportato nella nuova sede ha una attitudine spiccatissima alla sopravvivenza, sia nel suo strato fibroso che in quello del *cambio*, dove già nei trapianti di una settimana (sottocute, da 8 gg. nel con. CLXXIX) si è constatata una intensa proliferazione degli elementi osteoblastici, e in qualche preparato di trapianti (sottocute) di 10 giorni fu constatata (con. CLXXIX) neoformazione ossea. Questa però per lo più non si svolge da tutta la estensione del cilindro periosteo in maniera equabile: ma suole stabilirsi discontinua (1).

La neoformazione è molto più vasta, cioè l'attecchimento è meno discontinuo, nei trapianti praticati con blocchi prelevati da animali giovani (per

(1) Non posso dire limitata ai tratti in cui il periostio è più intimamente a contatto coi tessuti cruenti, perchè anche interponendosi uno strato di fibre muscolo-tendinee di inserzione cruenta fra periostio e letto (come ad es. nel trapianto sottoc. di 18 gg. nel coniglio CLXXI) abbiamo non pertanto constatato neoformazione.

es. da cavie neonate, appena sacrificate); ma si è riscontrata, sebbene meno abbondante, anche in trapianti di ossa appartenenti ad animali adulti: nè la conservazione, fino a 20 ore, dei pezzi da trapiantarsi (nei trapianti: di 10 gg., con. CLXXIX; di 12 gg., con. CLXXIX; di 20 gg., con. CLXXI; di 30 gg., con. CLXXI; di 50 gg., con. CLXXI) ha impedito l'attecchimento e la proliferazione (1).

Le brattee osteoperiostali neoformate, che si adagiano alla corticale (quasi senza eccezione di già totalmente necrotica) posseggono nei trapianti liberi una vitalità assai labile: se in neoformazioni constatate in trapianti di due o tre settimane (ad es. nel trapianto di 12 gg. nel con. CLXXIX; in quello di 14 gg. nel con. CIV; in quello di 16 gg. nel con. CIV) è possibile trovare segni degenerativi evidenti di una parte del tessuto neoformato; e in trapianti di 4 mesi (con. LVIII; sottocut.) la neoformazione è degenerata a tutta estensione.

Alla neoformazione ossea da parte del periostio (sopravvissuto ed attecchito) offrono il materiale i vasi di neoformazione provenienti dai connettivi cruenti, che si constatano costituire uno scheletro assiale alle nuove travate: nelle neoformazioni di più antica data gli spazi compresi fra queste contengono solamente connettivo compatto.

Lo strato fibroso del periostio ben presto (3^a-4ª settimana) è investito dalla granulazione circostante e si confonde con essa.

γ) Il midollo trapiantato suole mantenere aspetto vitale dei propri elementi per 2-3 settimane dopo il trapianto; sempre però in isole separate da territori necrotici; e già nella seconda settimana se ne inizia la sostituzione connettivale (preceduta dalla infiltrazione di semoventi di questi ultimi).

Però eccezionalmente abbiamo trovato isolotti di midollo che aveva conservato la sua struttura anche dopo molte settimane dal trapianto (fino a

(1) Potrebbe sorgere il dubbio che queste placche di neoformazione periostea avessero preesistito sull'osso utilizzato al trapianto e fossero state quindi trasportate insieme nella nuova sede.

Però una serie di argomentazioni possono essere portate contro questa obiezione, del tutto ipotetica:

a) mai non ho avuto occasione di constatare neoformazioni simili nei pezzi di controllo. E, a questo proposito, non è senza interesse porre in evidenza che ho esaminati numerosi preparati: avendo studiato istologicamente non solo pezzi omologhi a quelli trapiantati e fissati immediatamente dopo il prelevamento, ma — in altri esperimenti — anche pezzi (omologhi) prelevati contemporaneamente a quelli da trapiantarsi ma conservati (in Petri sterile) fino a 7 giorni alla temperatura ambiente (media + 15°) e fino a 20 giorni alla temperatura della neve fondente (controlli conigli CI, CIV, CVIII, CIX) e successivamente fissati. Aggiungerò, *per incidens*, che questa conservazione a temperatura di circa 0° non ha modificato affatto la struttura istologica del tessuto osseo, cartilagineo, connettivale, fibroso e midollare: soltanto il contenuto vasale mostrava alterazioni nei pezzi conservati. Nella conservazione alla temperatura ambiente si constatano fatti degenerativi, non soltanto nel sangue, ma anche nella cartilagine, già dopo una settimana dal prelevamento: l'osso invece appare immodificato;

b) mai non ho potuto constatarle in trapianti di data inferiore ai 10 giorni;

c) nei trapianti di 2-4 settimane presentano il massimo di estensione;

d) finalmente talune di queste neoformazioni sono viventi, mentre è già morta la corticale su cui poggiano.

70 gg. nel trap. sottoc. nel con. CLXXII). Nei trapianti di più antica data il tessuto connettivale — che colma gli spazi midollari (diafisari, metafisari, epifisari) e gli spazi vascolari dell'osso (di Havers, di Volkmann) ampliati e trasformati da fenomeni di riassorbimento della sostanza ossea necrosata limitante — va a sostituire sempre più estesamente i residui di midollo necrotico, qualche volta sequestrandone completamente taluni blocchi più voluminosi, e va assumendo una struttura sempre più compatta.

b) I dischi di *cartilagine coniugale*, che facevno parte del blocco trapiantato, presentavano evidenti segni degenerativi delle loro cellule già in un trapianto di 3 giorni (con. CI), e si manifestarono *totalmente necrotici in tutti gli esperimenti* (che hanno durato più di 6 giorni) tranne che nel trapianto sottocute di 24 gg. (di materiale prelevato da cavia neonata, nella cavia I) dove si constatò persistente parziale vitalità degli elementi sincondrali. Dopo la V-VI settimana si insinua nel piano coniugale necrotico un connettivo di sostituzione, proveniente sia dal cavo midollare che dal collaretto libero epifiso-metafisario.

c) La *cartilagine* dei nuclei secondari di ossificazione, a differenza della coniugale, non solo non ha mostrato questo costante esito in necrosi; ma anzi abbastanza spesso (trochite, gran trocantere, *olecranon*) ha mostrato isole di attecchimento e di proliferazione e di ossificazione.

d) Abbiamo detto che la *cartilagine articolare* presenta un comportamento affatto differente nei trapianti totali e nei trapianti parziali.

Mentre in quelli (e sono 35 esperimenti) il rivestimento cartilagineo dei capi articolari (trapiantati unitamente alla capsula) quasi senza eccezione va incontro rapidamente alla necrosi totale, in questi (e sono 24 esperimenti), dove il rivestimento condro-epifisario, sguarnito della capsula, era accolto nel letto di trapianto a diretto contatto coi tessuti cruenti, la cartilagine articolare quasi senza eccezione si mantiene vitale in territori più o meno vasti.

E più precisamente:

α) negli esperimenti di trapianto totale di durata superiore alle 4 settimane non mai ho potuto constatare persistenza di elementi cartilaginei vitali nel trapianto, mentre in quelli di più breve durata qualche cellula che conservava le proprietà vitali (cromaffinità) è stata ripetutamente riscontrata: gli elementi cartilaginei che si mantengono più a lungo sogliono essere quelli immersi nelle zone di sfibramento di inserzione dei ligamenti articolari;

β) negli esperimenti di trapianto parziale — tranne che nel trapianto di 4 gg. nel con. CLXXVIII, nel quale tutto il blocco è in avanzata degenerazione e conserva soltanto cellule ossee colorabili nella spongiosa epifisaria — *in tutti* gli altri si è constatata persistenza della vitalità negli elementi condrali.

Questa persistenza è bensì limitata ad isole del tessuto, ma è dimostrata dalla esistenza di evidenti nidi di proliferazione nelle capsule vitali. Queste si riscontrano anche nei trapianti di più antica data (tre mesi).

Senza voler attribuire al fatto un significato univoco, a questo proposito debbo porre in evidenza che se le isole sopravviventi non occupano tutto lo spessore della cartilagine articolare, con maggior frequenza si riscontrano negli strati superficiali che non nella profondità del rivestimento, dove questo è contiguo alla spongiosa epifisaria.

e) La *capsula articolare* (nei trapianti totali) conserva sia nel suo strato fibroso che in quello sinoviale qualche tratto a elementi vitali fino alla II-III settimana del trapianto: ma negli esperimenti di maggior durata o si mostra necrotica, o è così intimamente fusa con la neoformazione connettivale, che si addossa al trapianto, da confondersi completamente con gli strati di connettivo compatto che formano capsula al blocco trapiantato.

Nella cavità articolare sono state constatate lacinie e lamine di connettivo neoformato già dopo 24 giorni dal trapianto.

f) Nei *ligamenti* si possono trovare fasci di tessuto ben conservati non solo nelle prime due settimane dal trapianto: ciò che è abbastanza frequente anche nei trapianti totali; ma in qualche caso fino a 5 settimane (ligam. crociati, nel trap. di 35 gg., con. LVI).

I menischi non sopravvivono mai oltre le prime due settimane dal trapianto.

g) Nei *tendini* ad inserzione adarticolare si è constatata la persistenza della vitalità degli elementi di qualche fascio, ancora a 30 gg. dal trapianto (come nella cavia V: vedi figura 48 a tavola VII): in altri campi già in IV settimana si constata iniziata la sostituzione connettivale del tendine (tricipite, gomito cavia I: in trap. intrap. da 24 giorni).

Non è senza interesse notare che insieme con fascicoli di tessuto tendineo possano conservare a lungo la propria vitalità ampie isole del sesamoide del tendine: ciò che è stato riscontrato sia nel tessuto osseo spongioso, che nel cartilagineo della rotula trapiantata.

E questo attecchimento si può constatare non soltanto per la cartilagine fondamentale (trapianto di materiale giovane, nel quale la rotula è ancora in gran parte cartilaginea), che presenta evidenti fatti di proliferazione e di ossificazione (cavia I: trap. 24 gg. sottocute); ma anche nel rivestimento condro-articolare (dorsale) della rotula (con. XXIV; trap. 29 gg. sottocute) quando tutto il restante della cartilagine diartradiale dei capi ossei costituenti l'articolazione era già necrotica.

(*Continua*).

II.

Dall'Istituto di clinica chirurgica (Prof. G. RUGGI) e dall'Istituto di fisiologia (Prof. P. ALBERTONI)
della R. Università di Bologna

Dell'anestesia regionale endovasale

STUDIO SPERIMENTALE

del dott. F. NASSETTI, assistente nella Clinica chirurgica

(con cinque figure nel testo).

(*Continuazione e fine, v. fascicolo 11*).

B) Azione generale.

Dovendosi iniettare in questa forma di anestesia sostanze più o meno tossiche e in dosi relativamente abbondanti entro il sistema vasale, ci sorge quasi spontaneo di pensare che il pericolo di un'intossicazione acuta nel momento dello slaccio della parte renda inapplicabile ed estremamente pericoloso questo metodo; che possibili cambiamenti rapidi della pressione sanguigna o per aumento immediato del letto circolatorio o per riflesso vasale rappresentino vere controindicazioni in determinate affezioni, come nei vizi cardiaci e nell'arteriosclerosi; inoltre che alterazioni renali consecutive all'azione tossica degli anestetici aggravino lo stato generale del paziente.

Lascio in disparte lo studio delle possibili modificazioni, che può subire il sangue nella sua costituzione; mi limiterò solo a ricordare che dalle ricerche di Casoni (14) in seguito ad una prolungata ischemia all'Esmark di un arto, si è ottenuto, causa l'iperfunzione del midollo osseo un aumento dei globuli bianchi, dei globuli rossi ed una diminuzione dell'emoglobina. Prenderò solo in considerazione il pericolo dell'intossicazione, il pericolo dell'embolia, il comportamento della pressione sanguigna, l'influenza dell'anestesia sul rene.

a) *Pericolo di intossicazione.* — I veleni iniettati in circolo riescono assai più tossici che iniettati sotto la cute o nello spessore di altri tessuti per il fatto che arrivano ai centri nervosi in grande quantità e tutto ad un tratto. « Si potrebbe perciò pensare, come scrive Bier, che questa anestesia fosse oltremodo pericolosa, perchè, sciolto il laccio, una grande quantità di anestetico entrerebbe direttamente in circolo avvelenando il sistema nervoso centrale ». Circostanze speciali invece attenuano molto questo pericolo, poichè durante l'interruzione del circolo, specie quando sia stata fatta un'ischemia preventiva, la soluzione di anestetico filtrando attraverso i capillari e le vene, le cui pareti sono assai permeabili, va ad imbevere tutti i tessuti e ad accumularsi nei loro interstizi; dimodochè quando si toglie il

laccio e si ripristina la circolazione, viene portata in questa solo una lieve quantità di sostanze anestetiche. In altre parole, come Bier stesso afferma, il timore di una intossicazione acuta è infondato. Un lavaggio poi dei vasi a ferita anche aperta e precauzioni speciali nel sciogliere il laccio, consistenti nello scioglierlo in modo lento e in varie riprese, possono evitarla in modo sicuro.

Con tutto ciò ci sovrasta il pericolo di una intossicazione, che chiamerei secondaria, qualche tempo dopo che è cessata l'ischemia. Invero l'intensa iperemia arteriosa, che segue all'ischemia per la vasoparalisi consecutiva, dovrebbe accelerare notevolmente il riassorbimento del veleno già penetrato nei tessuti e provocare una grave intossicazione generale. Anche questo timore, se trova un fondamento logico nelle ricerche di Wölfler (83) e di Klapp (40) circa il riassorbimento di sostanze solubili sotto l'influenza dell'iperemia attiva è dal Bier e dagli altri chirurghi tenuto in poco conto nella pratica. Con l'aggiunta di preparati surrenali si è cercato di ovviare anche questo possibile inconveniente rallentando o ritardando per mezzo dell'anemia il passaggio in circolo delle sostanze anestetiche.

Riconosciutasi superflua quest'ultima pratica, anche da quelli che l'hanno seguita, dobbiamo pensare che l'anestetico, penetrato nell'intima compagine degli elementi cellulari e forse fissato a questi, ripassi in circolo in quantità piccolissime incapaci di dare intossicazione. Può darsi ancora che la sostanza anestetica fissata dalle proteine attive delle cellule, qualora sia cessato il periodo dello squilibrio molecolare, possa subire a poco a poco come una modificazione, una trasformazione sì da diventare innocua; in altre parole ci troveremo di fronte ad una disintossicazione da parte dei tessuti.

Dal lato sperimentale intorno all'azione attenuatrice dei tessuti viventi conosciamo già parecchie esperienze favorevoli, per es., quelle di Czylharz e Donath (18), di Carrara (13), di Kleine (41), di Baruchello (4), per la stricnina, di Kohlardt, di Bier per la cocaina. Intorno a questa azione fissatrice dei tessuti ricorderò solamente come non vi è pieno accordo tra i fisiologi, poichè per gli uni si tratta di un'azione ossidante, per gli altri di una diretta azione antitossica. Non mancano però quelli, come Meltzer e Langmann (55) che neghino un vero e proprio processo di disintossicazione da parte dei tessuti, ammettendo invece un ostacolato e lento riassorbimento in circolo per avvenute lesioni delle vie linfatiche e sanguigne.

Clinicamente nel campo di questa anestesia solo Bier osservò due volte su 138 operati comparire dei fenomeni di leggiera intossicazione. In un fanciullo di 7 anni, dopo l'iniezione di 40 cmc. di novocaina al ½ % comparve vomito. Una donna di 60 anni, assai debole, anemica e sensibile, dopo l'iniezione di 150 cmc. di novocaina al 0.25 % per una resezione del ginocchio 15′ dopo tolta l'ischemia e posto l'apparecchio gessato cadde in collasso ed ebbe vomito. Fenomeni minacciosi non mostrarono nè l'uno nè l'altro.

In vista della considerazione che la disintossicazione da parte dei tessuti si può manifestare per un veleno e non per un altro, per es. per la stricnina e non per la cocaina, secondo le ricerche di Kohlardt, era bene che si indagasse un po' intorno ai nostri due anestetici. Consideriamo anzitutto l'andamento dell'anestesia negli 8 conigli dell'esperienze già riferite a proposito dell'azione di quest'anestesia sui vasi. Ricorderò che in tutti, ad eccezione del primo, quando si consideri che

la dose mortale della novocaina pel coniglio è circa gm. 0.75 per kgm. per via sottocutanea (Heinecke e Laewen), che la dose mortale dell'alipina è di gm. 0.05 per chilogrammo per via sottocutanea (Impens), noi iniettammo dosi assolutamente mortali. Ciò nonostante si ebbe la sopravvivenza degli animali e fenomeni di intossicazione acuta non molto gravi al momento dello slaccio o qualche tempo dopo come eccitazione, tachicardia, dispnea. Nelle esperienze 7ª e 8ª alla produzione di questi fenomeni dovè concorrere anche il laccio addominale.

Riferii allora solo i casi di esperienze fortunate, cioè degli animali che sopravvissero all'iniezione dell'anestetico, poichè volevo in questi indagare se l'anestetico irritava o no la parete vasale. Non mancarono però in quella serie di esperimenti, causa imperfezione di tecnica, casi di morte quasi immediata dell'animale per fatti di grave intossicazione. Trascrivo dal mio protocollo due esperienze, che furono veramente tipiche ed istruttive e che descrivo come: Esp. III*, VIII*, perchè erano destinate a tenere il posto delle esperienze III, VIII.

Esperienza III* (ottobre 1909). — Coniglio: peso gm. 1820. Ischemia dell'arto posteriore destro e iniezione nella vena superficiale sul lato interno della coscia di 15 cmc. di una soluzione di novocaina al 5.48 %.

(Ore 9.55). — L'animale cade in preda ad una forte eccitazione, a dispnea, tachicardia. Riconoscendo che il laccio posto alla radice dell'arto era insufficientemente stretto per impedire la circolazione viene tolto e l'animale liberato dal tavolo in cui stava fissato.

Ore (9.60). — Giace sul fianco destro col capo fortemente esteso in addietro. Respirazione quasi del tutto diaframmatica.

(Ore 9.62). — Movimenti convulsivi a carattere clonico. Brevi crisi.

(Ore 9.63). — Seconda crisi di convulsioni pure di breve durata.

(Ore 9.65). — Giace sul fianco; respiro frequente, stertoroso. Pupille leggermente allargate.

(Ore 9.67). — Cianosi del naso e delle parti circondanti la bocca.

(Ore 9.74). — Crisi epilettiformi. Cessazione del respiro, poi arresto del cuore.

Esperienza VIII* (2 gennaio 1910). — Coniglio: peso gm. 1600. Ischemia del bacino. Iniezione nella vena femorale destra secondo corrente di 14 cmc. di alipina al 2 % più adrenalina.

(Ore 10.22). — Il tubo di gomma che cingeva l'addome si rompe. Si libera l'animale. Questo si fa irrequieto e poi è preso da scosse.

(Ore 10.23). — Continua l'agitazione. Cade su di un fianco in preda a convulsioni. Opistotono.

(Ore 10.25). — Fortissima dispnea, tachicardia.

(Ore 10.26). — Seconda crisi di movimenti convulsivi.

(Ore 10.27). — Morte.

Non insisto sul valore di queste esperienze. Riferendomi alle altre citate dirò che la morte del coniglio 7º in nona giornata, del coniglio 8º in settima giornata, più che ad un'intossicazione d'anestetico crederei fosse ad attribuirsi ai danni provocati dal laccio addominale associati in parte ai disturbi nervosi prodotti dalla anestesia.

b) *Pericolo di embolia.* — Qualcuno potrebbe far notare che in questa speciale anestesia grande è la possibilità per innavedutezza del chirurgo, di iniettare aria nel sistema vasale.

Volli accertarmi a questo proposito se l'insufflazione d'aria nel sistema vasale

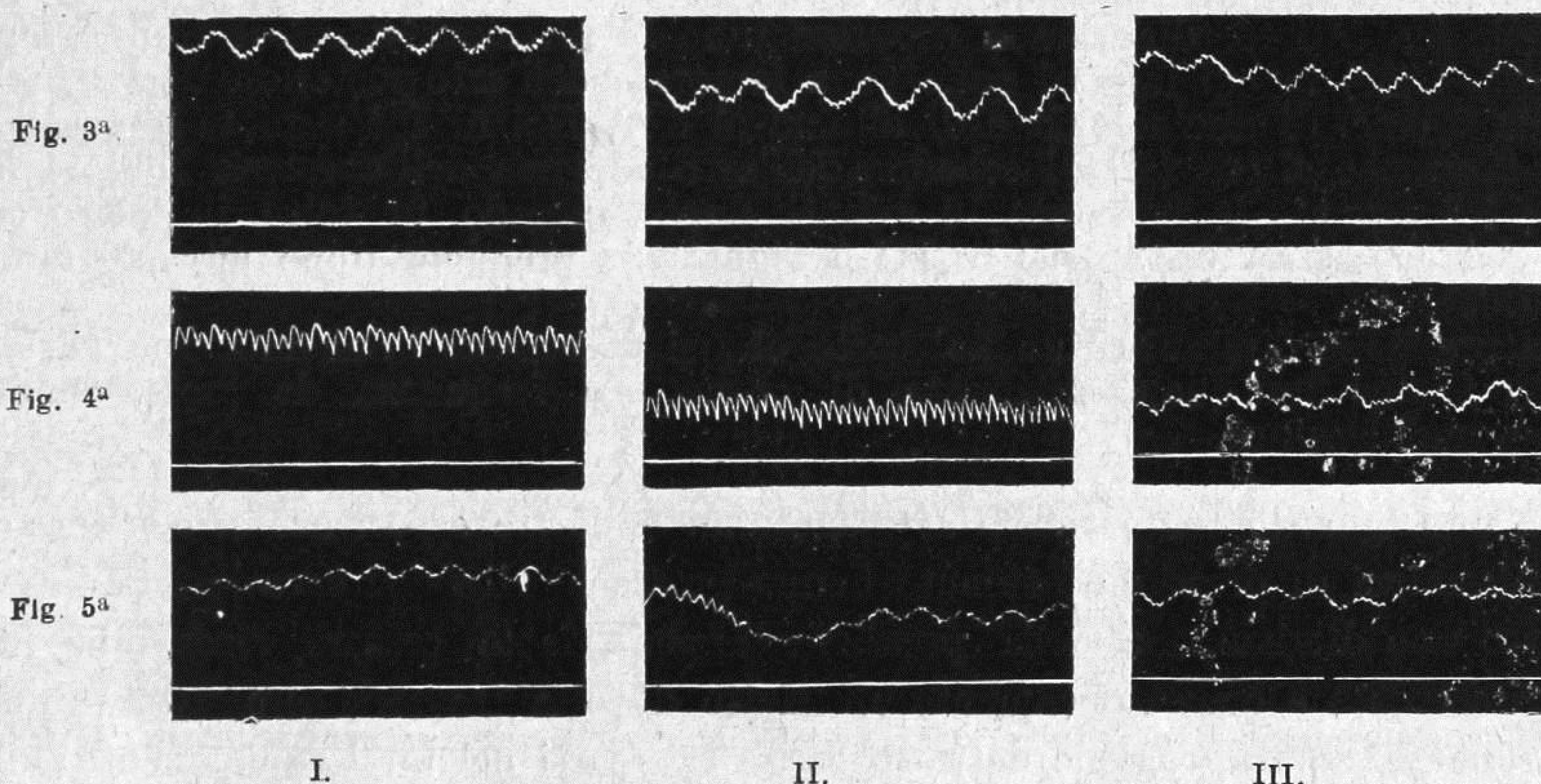
di una regione del corpo esclusa dalla circolazione generale poteva determinare fenomeni di embolia. Condussi a tale scopo queste due semplici esperienze.

Coniglio 1°. — Laccio alla radice dell'orecchio destro e iniezione di un cmc. di aria con siringa di Pravaz nella vena marginale. Lascio il laccio un minuto; dopo lo slaccio nessun fenomeno.

Coniglio 2°. — Iniezione fatta in modo rapido di un cmc. di aria nella vena marginale dell'orecchio destro senza laccio alla sua base. Dopo alcuni minuti secondi (20 circa) l'animale si eccita, si mette di corsa, si ferma; ha dispnea, tachicardia; cade e muore dopo breve tempo in seguito ad un accesso convulsivo. Autopsia: sangue schiumoso nell'orecchietta destra e nell'arteria polmonare.

Mi pare inutile ogni commento. Si può venire senz'altro a questa conclusione: l'aria insufflata entro i vasi di una parte del corpo in cui sia stato interrotto il circolo viene assorbita dai tessuti e non dà in seguito embolia.

c) *Comportamento della pressione arteriosa.* — Col chimografo di Ludwig ho studiato in alcuni conigli il comportamento della pressione arteriosa alla carotide in seguito a questa anestesia.



Seguii questa tecnica: preparavo la vena safena e ischemizzavo l'arto con fascie di gomma; ponevo quindi alla sua radice un laccio stretto e toglievo la fascia. Al collo isolata la carotide mettevo il suo moncone centrale in comunicazione col manometro del chimografo per mezzo di un tubo pieno di liquido anticoagulante: soluzione normale di soda. Ottenuto in questo modo un primo diagramma iniettavo nella vena già preparata il liquido anestetico. Misuravo nuovamente la pressione; poi una 3ª volta, quando slacciavo l'estremità ed altre ancora quando lo riconoscevo opportuno. Con qualche modificazione nella tecnica misurai anche la pressione durante e dopo l'anestesia del treno posteriore. Sarebbe stato mio desiderio tracciare anche il diagramma della pressione arteriosa prima di praticare l'ischemia, ma nei tentativi fatti non mi riuscì possibile, perchè i movimenti che richiedevano le manovre necessarie alteravano facilmente il buon procedere delle esperienze. Per l'identica ragione non potei ottenere i diagrammi della pressione arteriosa durante

l'iniezione dell'anestetico nel sistema arterioso e allacciare tosto l'arto alla sua radice (m. Ransohoff).

Nella fig. 3ª sono rappresentati tre diagrammi della pressione arteriosa di un coniglio (peso gm. 2400), in cui ho iniettato nella vena femorale dell'arto posteriore destro, previa ischemia, 8 cmc. di soluzione di novocaina al 5.48 %. Il n. I, segna la pressione subito dopo fatta l'ischemia dell'arto e prima dell'iniezione (ore 14.25); il n. II, segna la pressione 15 minuti dopo, appena fatta cessare la ischemia (ore 14.40); il n. III, segna la pressione 25 minuti dopo ristabilitosi il circolo (ore 15.5).

Al lieve abbassamento di pressione che si era ottenuto fatta cessare l'ischemia si ebbe il rialzo ed un ritorno della medesima allo stato di prima. Il numero delle pulsazioni resta invariato.

Nella fig. 4ª il diagramma n. I, rappresenta la pressione alla carotide di un coniglio (peso gm. 2650) dopo praticata l'ischemia del bacino (ore 15.15) e prima dell'iniezione nella vena femorale secondo corrente di 16 cmc. di novocaina al 2 % (ore 15.18). Il diagramma n. II, segna la pressione 18 minuti, dopo quando venne tolto il laccio addominale (ore 15.36). Nel n. III invece, è rappresentata la pressione del coniglio dopo altri 10 minuti (ore 15.46).

In questi tracciati è facile constatare che la pressione diminuita in modo assai sensibile al ritorno dell'onda sanguigna nel bacino non ha subìto che un leggerissimo innalzamento entro lo spazio di 28 minuti.

Nella fig. 5ª i tre diagrammi rappresentano la pressione arteriosa di un coniglio (peso gm. 2800) in cui iniettai nella vena femorale dell'arto posteriore destro previa ischemia 5 cmc. di una soluzione di alipina al 6 %. Nel n. I è segnata la pressione subito dopo che si era fatta l'ischemia dell'arto e prima dell'anestesia (ore 14.58), nel n. II è segnata la pressione 15 minuti dopo, quando fu tolto il laccio alla radice dell'arto (ore 15.13), nel n. III è segnata la pressione dopo altri 20 minuti (ore 15.33).

La pressione diminuisce un po' tosto che si fa cessare l'ischemia, ma si rialza in breve tempo fino quasi all'altezza di prima. La frequenza del polso subisce qualche modificazione.

Da uno sguardo comparativo ai diagrammi delle tre esperienze si constata che le modificazioni di pressione ottenute hanno pressochè gli stessi caratteri. Si è avuta anzitutto una diminuzione della pressione appena fatta cessare l'ischemia (diagrammi secondi) e consecutivamente un rialzo di essa trascorsi circa 10-20 minuti (diagrammi terzi). La ragione del fatto deve ricercarsi nel farsi rapidamente ampio il letto circolatorio dopo lo slaccio della regione; si spiegherebbe con ciò anche la diminuzione maggiore della pressione avutasi nella 2ª esperienza causa la maggiore ampiezza che ha subìto il letto circolatorio nel togliere il laccio addominale.

Il rialzarsi della pressione in un tempo relativamente breve ci denota che nel circolo generale non è passata o è passata solo in lievissime quantità la novocaina e l'alipina; queste invero iniettate da noi in dosi tossiche avrebbero dovuto dare, qualora fossero entrate direttamente in circolo, una forte diminuzione di pressione o per vasodilatazione riflessa o per indebolimento del muscolo cardiaco. Solo dosi leggere, come ha dimostrato Biberfeld per la novocaina, non avrebbero dovuto menomamente influenzare la pressione o, come ha constatato Impens per l'alipina, avrebbero dovuto anche innalzarla per la costrizione vasomotoria o per un eccitamento del cuore. Nel nostro caso si potrebbe anche supporre che questo elevamento della pressione fosse dovuto in parte anche ad un riflesso puramente vasale per l'irritazione di queste sostanze sui nervi sensitivi della superficie interna dei vasi. Tale eccitamento invero, come hanno dimostrato Spallitta e Consiglio (74) per

alcune sostanze produrrebbe un innalzamento della pressione (fenomeno di Heger (31)).

d) *Influenza dell'anestesia sul rene.* — Lo studio dell'influenza di questa forma di anestesia sul rene è della massima importanza in vista specialmente di due fatti; anzitutto perchè vengono usate in generale grandi dosi di anestetico, secondariamente perchè essa troverebbe un'indicazione in quei casi in cui per essere il rene ammalato vi è formale controindicazione alla narcosi. Fino ad ora non si è da alcuno portata attenzione alle urine dei malati così anestetizzati; escluderei però a priori la presenza in questi di lesioni renali di una certa entità e per il decorso operatorio assai buono e per la mancanza in generale di segni di intossicazione. Con tutto ciò non possiamo escludere quelle lievi alterazioni del parenchima renale, che solo da un esame sistematico e accurato delle urine potrebbero mettersi in rilievo.

A qualcuno anzi, ricordando le osservazioni che sono state fatte di casi di nefrite dopo la rachistovainizzazione da parte di Schwartz (72), Hosemann (36) e da me (1) nell'uomo, da Csermak (17), Picquand e Dreyfus nei conigli, potrebbe nascere il dubbio che questa anestesia richiedendo così notevole dose di anestetico dovesse esplicare quasi sempre un'azione dannosa sull'emuntorio renale.

Questo timore è infondato; anzitutto sappiamo come la stovaina sia assai più tossica della novocaina e dell'alipina; inoltre, e su questo Marcozzi (53) ha insistito recentemente, le lesioni renali non sarebbero dovute ad un'azione tossica diretta dell'anestetico sull'epitelio glomerulare, ma invece ad un fatto riflesso per stimolo anormale portato da tale anestetico sui centri nervosi spinali che presiedono alla secrezione urinaria o sulle fibre secretorie renali per l'intermezzo dei vasi sanguigni.

In attesa che dall'indagine clinica si apprenda come si comporta il rene sano ed il rene malato negli individui sottoposti a questa anestesia, pensai di estendere le mie ricerche anche a questo argomento. Solo Impens, a quanto mi consta, studiò sperimentalmente l'azione dell'alipina sul rene dei conigli e venne a questi risultati: nessun danno nel parenchima renale, la qualità e la quantità dell' urina non viene influenzata; solo dopo gravi convulsioni si ha presenza di albumina. Sottoposi ed un esame sistematico le urine dei 3 conigli che sopravvissero all'iniezione. Raccolsi le urine tenendo l'animale per un certo tempo in grandi imbuti di vetro: le sottoposi a filtrazione e feci quindi la reazione dell'albumina e dello zucchero. Del sedimento, ottenuto con la centrifugazione, feci l' esame microscopico per svelare la possibile presenza di elementi del sangue e di cilindri. L'esame venne praticato una volta prima dell'anestesia, poi per sei giorni successivi dopo di questa.

Dopo che i conigli furono uccisi o dopo la loro morte spontanea (esp. 7ª e 8ª), prelevai i reni e feci di essi un esame macro- e microscopico. Per l'esame istologico scelsi metodi di preparazione speciali che mi dessero agio di svelarmi i processi di degenerazione. Di alcuni pezzetti feci la fissazione in formalina, l'inclusione in pa-

(1) F. NASSETTI. *Influenza della rachistovainizzazione sulla funzione renale.* La Clinica chirurgica, 1909.

raffina e la colorazione col carminio alluminato, coll'ematosselina ed eosina, coll'ematosselina di Heidenhain; altri fissai in liquido di Flemming e colorai con safranina, altri infine fissati in formolo sottoposi direttamente al taglio col microtomo congelatore e colorai le sezioni con Sudan.

ESPERIENZA I. — Novocaina, 2 %. Urina: sempre normale. Nessuna modificazione nella quantità.

Reni (10 giorni dopo l'iniezione). Esame macro- e microscopico: caratteri normali.

ESPERIENZA II. — Alipina, 2 %. Urina. Diuresi nelle 24 ore dopo l'esperienza, che lascia il posto nei giorni successivi ad una spiccata oliguria. Urina sempre normale.

Reni (10 giorni dopo l'iniezione). Esame macro e microscopico: caratteri normali.

ESPERIENZA III. — Novocaina, 5.48 %. Urina: sempre normale in quantità e qualità.

Reni (11 giorni dopo l'iniezione). Esame macro e microscopico: caratteri normali.

ESPERIENZA IV. — Alipina, 6 %. Urina: lieve albuminuria, che iniziatasi al 4º giorno dall'iniezione si protrae sino al 7º giorno. Nessuno elemento renale nel sedimento.

Reni (11 giorni dopo l'iniezione). Esame macroscopico: volume normale; capsula facilmente staccabile. Al taglio si nota un'intensa iperemia, spiccata sopratutto alla sostaza corticale. Esame microscopico. Canalicoli: vi ha in parecchi la degenerazione torbida degli elementi cellulari. Nel nucleo che appare più intensamente colorato vi ha cromatolisi. Glomeruli: l'epitelio di rivestimento e la capsula del Bowmann appaiono integri. Tessuto interstiziale: si scorgono in esso e a preferenza nella sostanza corticale focolai di infiltrazione parvicellulare alcuni dei quali stanno vicino ai glomeruli.

ESPERIENZA V. — Novocaina, 2 % + adrenalina. Urina: normale in quantità e qualità, reazione dello zucchero negativa.

Reni (11 giorni dopo l'iniezione). Esame macro- e microscopico: caratteri normali.

ESPERIENZA VI. — Alipina, 2 % + adrenalina. Urina: scarsa in quantità, manca albumina; reazione dello zucchero negativa.

Reni (11 giorni dopo l'iniezione). Esame macro- e microscopico: caratteri normali.

ESPERIENZA VII. — Novocaina, 2 % + adrenalina. Urina: sempre scarse. Albuminuria già al 2º giorno, che fu di breve durata. Nessun cilindro. Reazione dello zucchero negativa.

Reni (9 giorni dopo l'iniezione). Esame macroscopico: leggero aumento di volume, la capsula si distacca con grande facilità. Alla sezione la corticale e la midollare si presentano molto iperemiche. Esame microscopico. Canalicoli: in alcuni punti della sezione appaiono assai alterati. In questi le cellule presentano una degenerazione granulare assai intensa; manca spesso il loro contorno sì che sembrano fuse, anche il nucleo non presenta più il suo contorno regolare ed è più intensamene colorato. Non vi è degenerazione grassa. È a preferenza nel sistema canalicolare della sostanza corticale in cui prevalgono queste alterazioni. Glomeruli: l'epitelio di rivestimento è integro. In alcune regioni esistono zone di infiltrazione pervicellulare periglomerulari, sopratutto marcate all'ilo di essi. Tessuto interstiziale: vi hanno piccoli focolai emorragici. Vasi: arterie e vene ripiene di sangue.

ESPERIENZA VIII. — Alipina, 2 % + adrenalina. Urina: sempre scarsa; intensa albuminuria. Nel sedimento qualche globulo rosso e qualche cilindro (sesto giorno dall'esperienza).

Reni (7 giorni dopo l'iniezione). Esame macroscopico: sono aumentati di volume; la capsula si distacca facilmente. Le superfici di sezioni al taglio sono molto

iniettate. Esame microscopico. Canalicoli: in preponderanza nella sostanza corticale presentano alterazioni piuttosto diffuse e intense, rigonfiamento torbido delle cellule, nuclei a contorno poco netto, caduta e anche distacco dell'epitelio. Glomeruli: l'epitelio di rivestimento appare qua e là distaccato. I nuclei degli elementi cellulari sono piccoli, intensamente colorati, con incipiente cromatolisi. Appaiono in alcuni punti delle emorragie glomerulari e periglomerulari. Tessuto interstiziale: sono presenti i focolai di infiltrazione parvicellulare nella sostanza corticale. Vasi: arterie e vene ripiene di sangue.

Riassumiamo i risultati: nel coniglio esp. 4ª in cui si usò alipina al 6 % o nei conigli della esp. 7ª, 8ª, in cui si iniettò novocaina ed alipina al 2 % con adrenalina riscontrammo elementi patologici e lesioni renali. L'insorgenza e la gravità di queste negli ultimi due animali deve con grande probabilità attribuirsi più che alla dose di anestetico ed alla piccola quantità di adrenalina adoperata, ai disturbi nervosi consecutivi all'anestesia del bacino. Nel coniglio dell'esp. 4° invece la tossicità della dose di alipina iniettata fu senza dubbio la causa essenziale,

Accanto a queste ricerche prima di venire alle conclusioni desidero toccare altre importanti questioni.

Accennerò anzitutto ai danni e agli inconvenienti che può dare l'ischemia alla Silvestri-Esmark e ai metodi che sono stati proposti per evitarle. Augier (3) lamentava delle emorragie profuse in 8ª e 10ª giornata. Del Greco (21) delle flebiti. Turazza (80) e Loreta (48) delle gangrene di lembi, delle piaghe, delle escare, delle cattive suppurazioni, altri dei dolori secondari e delle paralisi muscolari nervose. Oggi si è dissipato ogni dubbio intorno a queste spiacevoli conseguenze: una buona tecnica deve assolutamente evitarle. Non useremo lacci costituiti da tubi di gomma, ma invece fascie pure di gomma che dovranno applicarsi con una tensione sufficiente ma non eccessiva.

Con tutto ciò si è detto che non è possibile impedire in qualche persona l'insorgenza di parestesie e di dolori in tutto l'arto come anche dolori in corrispondenza della fascia. Riferendosi a questo inconveniente Momburg (57) ha recentemente proposto di ricorrere a questo artificio nell'applicazione dell'anestesia venosa alla Bier: porre cioè il laccio centrale nell'arto più centralmente che sia possibile; se compaiono i dolori sciogliello dopo averne applicato un secondo un po' al disotto. Trovandosi questo in piena zona anestetica deve riuscire completamente indolore. Recentemente poi Perthes (63) ha pensato di sostituire al laccio di Silvestri-Esmarck la pressione di aria insufflata in uno speciale manicotto. Eviterebbe così i dolori provocati dal laccio costrittivo e graduerebbe con un manometro la pressione. Anche Pomponi (65) con un apparecchio che si fonda sul medesimo principio (tubo di gomma insufflato d'aria) avrebbe ottenuto vantaggi e sulla fascia di Silvestri-Esmarck per le estremità e sul laccio di Momburg per l'addome.

Accanto a questo tentativo di Pomponi di perfezionare la tecnica dell'ischemia alla Momburg trova qui posto quello di Blecher (8) che al tubo di gomma del metodo classico vuole si sostituisca un tubo metallico di filo ravvolto a spirale. È questo ultimo metodo di ischemia ancora *sub judice;* nella letteratura esso conta assieme a risultati favorevoli una serie di inconvenienti (gangrene di anse intestinali, collasso, ecc.).

Passando alla tecnica dell'iniezione dell'anestetico è bene chiederci: è preferibile

iniettarlo nel sistema venoso o in quello arterioso? Consideriamo un po' i vantaggi e gli svantaggi dell'uno e dell'altro metodo.

Per le arterie il liquido d'iniezione si diffonde nell'arto in modo rapido e uniforme; non così avviene per le vene causa la presenza delle valvole, specie quando si inietti in direzione centripeta.

Inoltre, come mi risulta dalla comparazione di una serie di esperienze condotte in grossi cani iniettando sotto ischemia le due estremità posteriori di cui una per l'arteria femorale l'altra per la vena crurale, accade d'iniettare quasi sempre una minore quantità di liquido per le arterie che per le vene, nonostante si abbia la precauzione di usare una pressione per l'iniezione pressochè uguale ed uniforme. La ragione di questo fatto parmi ovvia; essa deve ricercarsi in quella dilatazione che il lume delle vene subisce sotto l'influenza del liquido iniettato. Invero questo per trovare sbarrata la via delle valvole deve per qualche tempo sostare, accumularsi, premere sulle pareti vasali ed espanderle.

È noto inoltre come un veleno riesca molto meno tossico quando è iniettato nelle arterie che quando è iniettato nelle vene. Non v'ha bisogno di particolari commenti in proposito; ricorderò solo come recentemente von Oppel (61) ha dimostrato sperimentalmente come l'iniezione di cocaina nell'arteria crurale è circa da 2 a 4 volte meno pericolosa che nella vena crurale.

Sotto questi punti di vista le arterie rappresentano la via ideale per una buona anestesia regionale; praticamente però vi hanno difficoltà non comuni di tecnica nel rintracciarle, nell'isolarle e quel che più è interessante nel rispettarle nel miglior modo possibile quando si tratti di grossi rami. Furono appunto queste ultime considerazioni che indussero Bier a preferire la via delle vene e precisamente di quei rami superficiali, più grossi e meglio visibili degli altri. Al metodo arterioso di Goyanes, come egli scrisse in una memoria (7) (marzo 1909), non predice fortuna: « il metodo proprio oltre ad avere la priorità su quello del dottore spagnuolo non deve con esso confondersi. Io voglio chiamare questa forma di anestesia, anestesia venosa ».

In due cadaveri feci alcune esperienze allo scopo di studiare come avveniva la distribuzione del liquido (bleu di metilene) facendo l'iniezione nelle arterie e nelle vene, ora limitando il sistema vasale che doveva ricevere il liquido ad una sola parte dell'arto (ginocchio, cubito), ora invece estendendolo ad un arto intiero o ad un suo estremo. Venni a questi risultati:

a) Iniettando la regione del ginocchio e del cubito per il sistema arterioso (arteria femorale per il 1°, arteria omerale per il 2°) la distribuzione del liquido non avviene in modo uniforme. I grossi rami arteriosi si presentano ripieni di liquido; vi ha distribuzione diffusa, uniforme di questo solo in determinate zone e cioè in quelle che sono sotto la dipendenza di quei rami che sorti nella stessa regione da noi isolata ivi si distribuiscono. Non mancano regioni, specie verso il laccio centrale, che al taglio non mostrano contenere la più piccola traccia di liquido colorato.

Iniettando le stesse regioni, ginocchio e cubito, per le vene (vena grande safena per il 1°, vena mediana per il 2°); il liquido colorato si distribuisce uniformemente nei tessuti. Il connettivo, i muscoli, le ossa, appaiono al taglio intensamente colorati. Nel lume delle arterie non vi ha che scarso liquido.

b) Iniettando tutto l'intero arto, servendomi dell'arteria femorale per quello inferiore, dell'omerale per il superiore, notai alla sezione come il liquido si era distribuito uniformemente in ogni parte e nei vari tessuti. Solo la zona che confinava con il laccio alla radice dell'arto era rimasta del suo colore. Quando iniettai il liquido nel sistema venoso (vena grande safena e vena mediana) ebbi risultati perfettamente uguali, però la zona confinante con il laccio aveva acquistato il colore bleu della sostanza iniettata.

c) Iniettando solo la parte distale degli arti servendomi della tibiale anteriore o della vena safena interna per il piede, dell'arteria radiale o della vena radiale per la mano, notai una distribuzione uniforme del liquido nei tessuti solo quando mi ero servito della via arteriosa. Constatai ancora come il liquido, seguendo i vasi delle membrane interossee fra cubito e radio per l'avambraccio, fra tibia e perone per la gamba, varcava i confini del laccio.

Da queste brevi esperienze si può venire a queste conclusioni: sono da sconsigliarsi a causa dell'incompleta distribuzione del liquido le iniezioni nel sistema arterioso in porzioni intermedie di arti; per l'anestesia di arti interi o delle loro parti distali (mani, piedi) le arterie si prestano meglio delle vene; in generale la iniezione endovenosa è più pratica di quella endoarteriosa.

Conclusioni.

Riassumo brevemente i risultati delle mie esperienze sull'anestesia regionale endovasale praticata con la novocaina e l'alipina in varie concentrazioni (1 %, 2 %, 5.48 % (novocaina), 6 % (alipina), 2 % + adrenalina).

Azione locale:

a) *sul sangue*: solo la novocaina in concentrazione fisiologica (5.48 %) esercita azione emolitica;

il limite di resistenza delle emazie sottoposte all'azione dell'anestetico per il periodo di 24 ore è rappresentato per la novocaina dalla soluzione ipotonica al 0.40 %, per l'alipina al 0.28 %;

in vivo sotto l'influenza di una moderata asfissia e del liquido anestetico le emazie non si alterano;

b) *sui vasi*: si sono osservate alterazioni delle pareti vasali nelle tre tuniche (infiltrazione parvicellulare dell'avventizia, degenerazione delle fibre elastiche della media, proliferazione dell'endotelio dell'intima) solo usando la novocaina nella soluzione del 5.48 %. Con l'alipina al 6 %, con la novocaina e l'alipina al 2 % con aggiunta di adrenalina si ebbero alterazioni meno profonde e interessanti solamente uno dei tre strati delle pareti vasali;

c) *sugli altri tessuti della regione anestetizzata*: non si rilevarono all'esame microscopico nè segni di iperfunzione a carico del midollo osseo, nè fatti degenerativi della guaina mielinica delle fibre nervose;

d) *sui germi patogeni, sul potere fagocitario dei leucociti e sul processo infiammatorio*: la novocaina e l'alipina anche in concentrazione fisiologica non influenzano menomamente sulla vitalità dello stafilococco e del b. del tifo;

solo la novocaina in concentrazione fisiologica pare attenui il potere fagocitario dei leucociti;

si è osservato assai spesso una maggiore intensità, durata ed estensione del processo infiammatorio quando l'anestesia veniva praticata o contemporaneamente allo stimolo flogogeno o all'esordire della reazione o quando questa aveva raggiunto l'acme. Con la maggiore concentrazione dell'anestetico, con l'aggiunta di adrenalina e con la più lunga durata dell'ischemia crebbe sempre l'intensità della infiammazione.

Azione generale:

a) *pericolo di intossicazione*: anche iniettando dosi mortali di anestetico, al momento dello slaccio della parte anestetizzata non si verificano fenomeni di intossicazione acuta purchè l'ischemia duri un certo tempo;

b) *pericolo di embolia*: sotto ischemia l'aria insufflata nel sistema vasale non dà fatti di embolia;

c) *comportamento della pressione arteriosa*: diminuisce la pressione arteriosa appena fatta cessare l'ischemia e aumenta trascorsi 10-20 m' fin quasi a raggiungere l'altezza di prima, anche dopo l'iniezione di dosi rilevanti di anestetico;

d) *influenza dell'anestesia sul rene*: si ebbero elementi patologici nelle urine e lesioni renali manifeste nei conigli in cui si iniettarono forti dosi di alipina al 6 % e di novocaina e di alipina al 2 % con adrenalina.

***

Dalle esperienze sul cadavere sono venuto a queste conclusioni: sono da sconsigliarsi a causa dell'incompleta distribuzione del liquido le iniezioni nel sistema arterioso in porzioni intermedie di arti; per l'anestesia di arti interi o delle loro parti distali (mani, piedi) le arterie si prestano meglio delle vene; in generale la iniezione endovenosa è più pratica di quella endoarteriosa.

***

Per questi risultati incoraggianti e per gli esiti felici ottenuti nella pratica chirurgica si dischiude attorno a questa forma di anestesia un roseo orizzonte. Per quanto essa richieda una tecnica tutt'altro che semplice, non si può fare a meno di disconoscere come essa segni un vero progresso ed una nuova conquista nel campo delle anestesie. Proclivi ad accarezzare quell'eclettismo che deve informare sempre la mente nostra, ben ricordando come nelle sale da operazione si hanno individui da anestetizzare e non anestesie da fare, nelle condizioni attuali riteniamo questa anestesia indicata in casi particolari e cioè in quegli infermi in cui sia necessario un grave intervento sugli arti superiori (resezione, amputazione, ecc.) e ci sia controindicazione alla narcosi generale. Il caso di von Eiselsberg, che abbiamo ricordato in principio di questa memoria, può servirci di esempio.

BIBLIOGRAFIA.

1. ACHARD. *Action des anesthésiques sur les propriétés leucocytaires.* Sem. méd., 1909, p. 563.
2. ALBERTONI P. *Azione della cocaina sulla contrattilità del protoplasma.* Ann. di Chimica, 1890, vol. XII della serie VI.
3. AUGIER G. *De l'anémie artificielle dans les opérations sur les membres.* Paris, 1874.

4. BARUCHELLO. *Sulla tossicità della stricnina iniettata nell'organismo con metodi e procedimenti speciali.* Boll. dell'Acc. di Roma, 1907.
5. BIBERFELD. *Pharmakologisches über Novokain.* Med. Klinik, 1905, H. 48, S. 1218.
6. BIER A. *Ueber einem neuen Weg Lokalanästhesie an den Gliedmaassen zu erzeugen.* Arch. f. klin. Chir., 1908, n. 4.
7. ID. *Ueber Venenanästhesie.* Berl. klin. Woch., 1909, n. 11. S. 477.
8. BLECHER. *Die Verwendung metallener Spiralfedern als Ersatz des Gummischlauches bei der künstlichen Blutleere.* Münch. med Woch., 1910, n. 27.
9. BOTTAZZI. *Di alcune alterazioni determinate dall'asfissia nel sangue.* Lo Sperim, 1895, p. 417.
10. BOVERI. *Contributo allo studio degli ateromi aortici sperimentali.* Clinica medica italiana, 1906.
11. BRAUN H. *Zur Frage der Arteriosklerose nach intravenöser Adrenalinzufuhr.* Münch, med. Woch., 1905.
12. ID. *Die Lokalanästhesie.* Leipzig, 1907.
13. CARRARA. *Intorno all'azione disintossicante dei tessuti sulla stricnina. Ricerche di biologia.* XXV Anniv. catedr. di P. Albertoni, p. 90
14. CASONI. *Sulle modificazioni della crasi sanguigna nell'emostasi preventiva col metodo di Esmarch-Silvestri.* Policlinico, Sez. chir., 1908, p. 193.
15. CATZ H. *L'anesthésie régionale par voie intraveineuse.* La Clinique, 1909, p. 499.
16. CRESCENZI G. *Sull'iniezione endovenosa di sostanze anestetiche come mezzo di anestesia locale.* Gazz. intern. di Med., 1910, p. 121.
17. CSERMAK B. *Urinbefunde nach Lumbalanästhesie mit Stovain (Billon).* Zentr. für Chir., 1908, n. 7, S. 191.
18. CZYLHARZ u. DONATH. *Ein Beitrag zur Lehre von der Entgiftung.* Zentral. für Med., 1900, n. 18.
19. D'AMATO e FAGGELLA. *Della natura e del significato delle lesioni aortiche prodotte dagli estratti surrenali.* Giorn. intern. di Scienze med., 1905.
20. DEMOOR. *Contribution à l'étude de la physiologie de la cellule.* Archives de Biologie, 1893.
21. DEL GRECO. *L'emostasi preventiva nelle amputazioni.* Clin. chir., 1901.
22. DITMOLD. *Von Nebennierenextrakten bewirkte Veranderungen der Blutgefässe und anderer Organe.* Berl. klin. Woch., 1906, n. 33-34.
23. DONZELLO G. e VITO TARDO G. *Linfoangiosclerosi da adrenalina.* Lo Sperim., 1909, p. 891.
24. EGIDI G. *Contributo allo studio delle necrosi aortiche da adrenalina.* Policl. Sez. med., 1909, p. 337.
25. EISELBERG V., vedi JERUSALEM.
26. ERB. *XXI Congrès Allemand de méd. int., 1904.* Sem. méd., 1904.
27. FISCHER B. *Die experimentelle Erzeugung von Aneurismen.* Deut. med. Woch., 1905, n. 43.
28. GOYANES. *Un nuevo método de anestesia regional.* Rev. de Med. y Cir. práct., 1908, p. 425.
29. GILCHRIST. *Behandlung des Krebses mit Kokain.* Brit. med. Journal, 1908, n. 2509, cit. in Deut. med. Woch., 1909, n. 8, S. 356.
30. HAMBURGER, cit. da LUCIANI L. *Fisiologia dell'uomo.* Vol. I, pag. 156.
31. HEGER. *Einige Versuche über die Empfindlichkeit der Gefässe.* Beitr. z. Physiol. Leipzig, 1887.
32. HEINECKE u. LAEWEN. *Esperimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen über die Verwerbarkeit von Novokain für die örtliche Anästhesie.* Deut. Zeits. für Chir., Bd. 80, S. 180.
33. HERTWIG O. u. R. *Ueber den Befruchtungs und Theilungsvorgang des tierischen Eies unter den Einfluss äusserer Agentien.* Jena, 1887.
34. ID. *Welchen Einfluss übt die Schwerkraft auf die Theilung der Zellen?* Jena, 1884.
35. HITZNOT. Annals of Surgery, 1909, n. 4.
36. HOSEMANN. *Ueber Urinbefunde nach Lumbalanästhesie mit Stovain (Billon).* Zent. für Chir., 1908, n. 3, S. 60.
37. IMPENS E. *Ueber Lokalanästhesie.* Pflüger's Arch. f. Physiol., Bd. 110, S. 21.

38. Jerusalem D. *Gesellschaft d. Aerzte in Wien 12 Nov. 1909*. Wien. klin. Woch., 1909, n. 47, S. 1651.

39. Josué. *Athérome aortique expérimental par injections répetées d'adrénaline dans les veines*. C.-R. Soç. Biol., 1903.

40. Klapp. *Ueber parenchimatöse Resorption*. Arch. für exper. Pathol. und Pharmakol., Bd. 47, S. 86.

41. Kleine. *Ueber Entgiftung im Thierkörper*. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr., 1901, Bd. 36, S. 1.

42. Kohlardt. *Ueber Entgiftung des Cocains im Thierkörper*. Verh. d. deut. Gesells. f. Chir., 1901, Bd. 2, S. 144.

43. Kouznetzoff u. Goldberg S. W. *Venenanästhesie nach Bier*. Münch. med. Woch., 1909, n. 17, S. 874.

44. Kuhne, cit. da Lustig A. *Patologia generale*. Vol. I, p. 309.

45. Laewen A *Vergleichende Untersuchungen über die örtliche Wirkung von Kokain, Novohain, Alypin und Stovain auf motorische Nervenstämme*. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., 1907, Bd. 57, S. 138.

46. Loew. *Ein natürliches System der Giftwirkungen*. München, 1893.

47. Loeper. *Les poisons des artères et l'étiologie de l'athérome et de l'artériosclérose*. Presse méd., 1906.

48. Loreta. *Dell'anemia artificiale nell'operazione degli arti*. Mem. Acc. dell'Ist. di Bologna, 1876.

49. Lucien et Parisot. *L'athérome spontané chez le lapin. Sa fréquence et ses charactères généraux*. Soc. de Biol., 1908, n. 18.

50. Manassein. *Ueber die Dimensionen der rotlichen Blutkörperchen*, etc., Berlin, 1872.

51. Manca G. *Influenza della cocaina sulla resistenza dei globuli rossi del sangue*. Lo Sperim., 1894, p. 486.

52. Mantelli C. *Sull'anestesia per via endovenosa secondo Bier*. Riforma medica, 1910, p. 738.

53. Marcozzi V. *Sulle alterazioni che si possono osservare nei reni e nelle urine in seguito alla rachianestesia*. Il Tommasi, 1909, p. 845.

54. Miles and Johnstone, cit. da Pearce. Journ. of Amer. Assoc., 1908, n. 18.

55. Meltzen und Langmann. *Wird Strychnin durch lebendes tierisches Gewebe entgiftet?* Zentr. f. inn. Med., 1900, n. 37.

56. Momburg. *Die künstliche Blutleere der unteren Körperhälfte*. Arch. f. klin. Chir., Bd. 89, H. 4.

57. Id. *Zur Venenanästhesie Biers*. Zentr. f. Chir., 1909, n. 41.

58. Naegeli. *Theorie der Gährung*. Letzt. Aufl.

59. Novaro F. *Dell'anestesia, dell'emostasia preventiva e della medicazione antisettica*. L'Osservatore, Torino, 1881, n. 11, 12, 13.

60. Ophüls. *Spontane Aortensklerose bei einem Kaninchen*. Journal of American Assoc., 1907, n. 7.

61. Oppel v. W. *Experimentelle Grundlagen der arteriellen Anästhesie*. Münch. med. Woch., 1909, n. 35, S. 1772.

62. Page C. M. and Mac Donald S. G. *Bericht über einige Fälle von venöser Anästhesie*. The Lancet, 1909, Oct., cit. in Wien. klin. Woch., 1910, n. 4, S. 145.

63. Perthes. *Abgemessener Druck zur schmerzlosen Erzeugung künstlicher Blutleere*. 39. Kongr. d. Gesells. für Chirurgie, Berlin, 1910; Deutsche med. Wochen., 1910, n. 15, S. 734.

64. Picquand e Dreyfus. *Albuminurie transitoire au cours de l'anésthésie lombaire expérimentale par la stovaine*. Soc. de Biol., Paris, 1907, t. 62.

65. Pomponi E. *Sopra un nuovo metodo d'emostasi e sulla prolungata ischemia senza conseguenze per l'integrità dei tessuti e della loro funzione*. Policlinico, Sezione prat., 1910, p. 899.

66. Ransohoff J. L. *Terminal arterial anesthesia*. An. of surgery, 1910, April.

67. Rosenbach O. *Warum und in welchen Grenzen sind anästhesierende Mittel bei entzündlichen Prozessen wirksam?* Münch. med. Woch., 1906, n. 18, S. 857.

68. Rossbach. *Die rhytmischen Bewegungserscheinungen der einfachsten Organismen*. Verh. phys.-med. Gesells., Würzburg.

69. Rzentkowski. *Atheromatis Aortae bei Kaninchens nach intravenösen Adrenalininjektionen*. Berl. klin. Woch., 1904.

70. SCHIASSI B. *Verso la perfezione delle anestesie chirurgiche generali e regionali*. Bologna, Tip. Gamberini, 1909.
71. SCHIROKOGOROFF. *Die sklerotische Erkrankung der Arterien nach Adrenalininjektionen*. Virch. Arch., Bd. 192, S. 86
72. SCHWARZ A. *Urinbefunde nach Lumbalanästhesie mit Stovain*. Zentr. f. Chir., 1907, n. 13, S. 354.
73. SEIFERT. *Ueber Alypin*. Deut. med. Woch., 1905, n. 34, S. 1342.
74. SPALLITTA e CONSIGLIO. *I nervi vaso-sensitivi*. Palermo, 1896.
75. SPIESS G. *Die Bedeutung der Anästhesie in der Entzündungtherapie*. Münch. med. Woch., 1906, n. 8, S. 345.
76. ID. *Experimentelle Heilversuche an Mäusecarcinomen*. Internat. Konf. für Krebsforschung, 1906 Sept., Heidelberg und Frankfurt a. Mein.
77. STURLI. *Altérations de l'aorte dues à l'adrénaline*. Sem. méd., 1905.
78. TALIANI. *La novocaina in dermatologia studiata sulla sensibilità normale ed in alcuni processi patogenici*. Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle, 1907, p. 555.
79. TORRI. *Intorno alle lesioni pseudo-ateromatose in seguito alle iniezioni di adrenalina*. Lo Sperim., 1905.
80. TURAZZA. *Sulla limitazione del laccio elastico in chirurgia*. Clin. chir., 1901.
81. VEREBELY T. et HORTVÀTH J. *Die Wirkung der lokalen Anästhetica auf die Struktur der sensiblen Nervenendapparate*. Arch. intern. de Pharmacodynamie, 1898, p. 361; cit. in Deut. med. Woch., 1898, S. 128.
82. VIOLA, cit. da SAHLI A. *Metodi di esami clinici*. Vallardi, p. 704.
83. WÖLFLER. *Ueber den Einfluss des Esmarch'schen Blutleere auf die Resorption flüssiger Stoffe*. Langenbeck's Arch., Bd. 27.
84. WOSSIDLO E. *Esperimentelle Untersuchungen über Veränderungen der Nissl'schen Granula bei der Lumbalanästhesie*. Arch. f. klin. Chir., 1908, Bd. 86, H. 50.

III.

OSPEDALE M. B. VILLAFRANCA VERONESE

Contributo alla cura della nevralgia grave del trigemino

per il dott. FRANKLIN VIVENZA.

STORIA CLINICA. — M... M..., di anni 66, di Mozzecane (Verona). Questa donna fu accolta nell'Ospedale tre volte e sottoposta prima alla resezione della II e III branca del trigemino destro ai forami d'uscita del cranio, poi alla gasserectomia per via temporale e in ultimo a iniezioni di alcool nella sede dei tronchi nervosi.

Riassumo in pochissime linee la triplice storia e il triplice diario, riportando solo quanto riguarda le varie cure praticate.

I. Accoglimento. — 2 luglio 1906.

Non ebbe mai notevoli o sospette malattie. Nulla nel gentilizio.

Il dolore che l'ha costretta a ricorrere all'Ospedale cominciò nove anni prima: in principio lieve e tollerabile, poi sempre più forte, mai accompagnato da febbri nè da altre manifestazioni locali o generali: negli ultimi tempi produsse un deperimento impressionante.

Il dolore non è continuo, ma ad accessi che strappano lamenti e grida: gli accessi sono vari per frequenza, intensità e durata: rari i giorni nei quali sono tollerabili.

L'accesso del dolore che risiede sempre nella metà destra del capo comincia ora al mento, ora all'angolo della mandibola, ora allo zigomo, ora nella fossa temporale, ora alla lingua e poi si irradia acutissimo, terebrante: sembra provocato dalle più svariate cause, così che l'inferma non osa aprir bocca, che a mezzo; spesso non può mettere il cucchiaio in bocca: anche il solo parlare qualche volta fa esplodere il dolore, che pare *voglia far cadere i denti.*

È notevole la mimica con la quale l'inferma esprime le sue sofferenze: ad ogni fitta porta rapidamente le mani alla faccia quasi a nasconderla, ma non la tocca, soltanto indica con insistenza il punto ove il dolore è più acuto. Colpita dalla fitta rimane talvolta a bocca semiaperta: altra volta muove la mandibola e la lingua convulsamente: nella esplosione si rannicchia come colpita da una mazzata sul capo.

Nè le notti sono tranquille: i sonni brevi sono interrotti dagli accessi che strappano urli.

Stanca di soffrire è disposta a qualsiasi atto operativo, avendo inutilmente subìto le più svariate cure, compreso lo strappo di parecchi denti.

È una donnetta magra, secca: sta nel letto a sedere tutta raggomitolata e immobile. Quando non grida per il dolore, ha l'aspetto placido, rassegnato, abbastanza intelligente.

Anche al volto la pelle è secca e rugosa. Non si nota alcuna asimmetria: la mobilità dei muscoli della faccia e dell'occhio è pronta e regolare.

La sensibilità tattile al capo è pronta, e forse un po' aumentata, così pure quella dolorifica, e più a destra che a sinistra: la pressione anche non forte ai fori di uscita dei rami del trigemino risveglia a destra forte dolore.

Le pupille sono simmetriche e reagiscono bene alla luce e all'accomodazione: la vista è molto buona.

Null'altro di notevole all'esame dei vari organi: orine normali.

Tenuta in osservazione per circa un mese si constatò che *la sede del dolore è in corrispondenza della fossa temporo-sfenoidale* con irradiazioni specialmente in basso e al mento: la fronte e la volta cranica non sono colpite: il dolore è accessionale: *fuori degli accessi* (così frequenti e violenti, che si dovette più volte ricorrere ad iniezioni di morfina per calmare la disperazione dell'inferma), *è del tutto assente.*

La dieta conveniente, la quiete, numerose applicazioni elettriche non hanno giovato niente.

Pertanto il 7 agosto, assistito dai dottori Alessandro Schena ed Ermanno Martinelli, procedo *alla resezione della II e III branca del trigemino destro ai forami ovale e rotondo* (1).

L'incisione cutanea eseguisco col metodo D'Antona e il rimanente dell'atto operativo col metodo Krönlein-Lüke-Lossen (2), resecando l'apofisi zigomatica del malare (Genster).

Unico inconveniente incontrato fu una emorragia diffusa nel dissecare il tessuto preperiosteo, appena diviso il pterigoideo esterno e legata la mascellare interna (plesso pterigoideo): emorragia vinta con un modico tamponamento.

Raggiungo pure il foro ovale e quindi il rotondo: *taglio dentro di essi le branche nervose* e ne estirpo un tratto lungo circa 2 cm. e mezzo per ogni nervo.

Suturo diligentemente il tendine del temporale su l'apofisi montante e con due punti metallici lo zigomo. Lascio uno zaffo.

---

(1) GIORDANO D. Chirurg. Op. italiana, pag. 115.
(2) GIORDANO D. Chir. Operatoria, pag. 366.

La donna tollerò benissimo l'operazione: *dopo la quale scomparve ogni crisi dolorosa,* nonostante il tragitto dello zaffo lievemente suppurasse. Per le sue condizioni misere rimase all'Ospedale fino all'ottobre, quando potè uscire vivace, allegra, felice: *le parve di esser rinata.*

La sensibilità della faccia a destra è quasi assente e irregolarmente distribuita: la mobilità dei varî muscoli è limitata. L'occhio si chiude perfettamente: nessuna anomalia nella mobilità del bulbo: *la vista dell'occhio destro è uguale a quella del sinistro.* La donna dice di sentire la mezza faccia destra pesante, tesa, *incantata.*

II Accoglimento. — Due anni precisi dopo la resezione delle branche del trigemino, ricominciò ad essere tormentata dal solito dolore, che rapidamente crebbe nella stessa sede e con identici accessi, alla violenza del periodo anteriore all'operazione.

Entra in Ospedale il 18 ottobre 1908 e reclama qualsiasi intervento.

È molto deperita: sta in letto raggomitolata e continuamente si lamenta del dolore che ad accessi lancinanti, lunghi e ripetuti si irradia sulla faccia destra, e le interrompe il discorso per strapparle lamenti. Con la mandibola fa movimenti di stiramento della guancia e porta indietro l'angolo della bocca quasi per trovare sollievo.

Una netta cicatrice ad H sta su lo zigomo destro: nessuna asimmetria: masse muscolari sopra e sotto zigomatiche egualmente poco sviluppate: *nessuna diminuzione della sensibilità, nè disturbi oculari.*

Condizioni generali discrete: cuore con toni leggermente secchi: polsi un po' duri, qualche volta aritmici e più quando il dolore è più acuto.

Un'iniezione d'alcool fatta profondamente verso il foro ovale non giovò: necessarie furono alcune iniezioni di morfina.

Il 31 ottobre, assistito dai dottori Tito Curtini e Venceslao Sembenelli, la clorocornosi preceduta da iniezione di morfina e di sparteina, mi accingo *alla estirpazione del ganglio del Gasser* seguendo il metodo di Krause-Hartley (1).

Con una incisione a rettangolo aperto in basso raggiungo l'osso, che, in mancanza di trapano attentamente e rapidamente incido con lo scalpello, *senza ferire menomamente la dura madre,* che distacco gradatamente sollevando a forza il lembo osseo fino a fratturarlo molto in basso.

Posso così rovesciare in basso un lembo cutaneo-muscolo-osseo, scoprendo un ampio rettangolo di dura meninge.

Regolarizzati i margini ossei proseguo distaccando gradatamente la dura madre dalla parete ossea verso la base del cranio: *opera assai laboriosa e lunga per l'emorragia continuamente ripetentesi* ad ogni piccolo distacco, così che occorre più volte tamponare od attendere.

La massa del lobo temporale viene sollevata e mantenuta a opportuna distanza con due spatole: scopro la meninge media e la chiudo all'entrata per il foro spinoso.

Avvicinandomi alla mediana cado sul foro ovale che facilmente si riconosce, come pure facilmente riconosco la III branca del trigemino che vi si immette e recido: un po' più avanti e in dentro trovo il foro rotondo e la II branca che pure recido. Seguendo i due monconi subito raggiungo *il margine più esterno del ganglio di Gasser.*

Il ganglio è poco visibile perchè tenacemente *avvolto quasi tutto da un tessuto fibroso aderente alla dura madre.* Strappo pertanto con una pinza i monconi centrali delle due branche resecate e col cucchiaio tagliente raschio

(1) MUGNAI. Policlinico, Sez. chir., 1897, n. 17.

il ganglio visibile asportando anche qualche frammento del tessuto fibroso che lo avvolge.

L'emorragia venosa ostinata induce ad affrettare la fine dell'operazione: tampono con due zaffi di garza sterile la fossa cranica e lascio distendersi il lobo temporale che appare molle e depresso. Gli zaffi sporgono dalle due estremità inferiori delle incisioni verticali: il lembo viene rapidamente cucito aponeurosi con aponeurosi, cute con cute.

L'operazione durò un'ora e tre quarti.

La donna assai pallida è prontamente rianimata da iniezioni di etere e di caffeina e posta in letto riscaldato.

Un'ora dopo insorge delirio; vuol alzarsi e scendere dal letto; è necessario tenerla. Il delirio cessa dopo mezz'ora. A sera si deve sovrapporre del cotone alla medicazione tutta imbevuta di sangue.

Il decorso postoperatorio fu dei più regolari: lievi rialzi termici per



Fig. 1.



Fig. 2.

pochi giorni: gli zaffi si possono togliere gradatamente e definitivamente una settimana dopo: la squama ossea un po' depressa, si fissa regolarmente.

L'operata non ha più sentito alcun dolore e si sente *rinascere*: così potè uscire presto *guarita* con i reliquati seguenti principali.

Tutta la superficie della metà destra della faccia ed anche la faccia interna delle guance, le gengive a destra sono quasi completamente insensibili sia per il tatto, che per il dolore e il calore.

L'occhio mobile quasi come il sinistro è un po' molle *lievissimamente più sporgente*: la pupilla in lieve miosi insensibile ai cambiamenti di luce: *la vista è quasi completamente spenta*: *evidente atrofia retinica.*

III. Accoglimento. — Quasi due anni dopo la resezione del ganglio del Gasser, anni di completo benessere, le è tornato il dolore, con le stesse caratteristiche di progressività, di intensità, accessi e con il conseguente deperimento generale, come nella ricaduta di due anni fa.

Entra in ospedale il 20 dicembre 1910: ha le stesse manifestazioni mimiche caratteristiche: non dorme di notte che a intervalli brevi, per gli accessi dolorosi che la fanno urlare (è la parola esatta).

La faccia è asimmetrica quasi come all'uscita nel dicembre 1908: fronte

a destra spianata: guancia infossata: fossa temporale profonda. Persiste la paresi dei masticatori. *Le sensibilità varie, invece, sono tornate quasi normali*, specialmente nelle regioni della mandibola e vicine. La vista è quasi nulla: il bulbo è meno resistente del sinistro: la pupilla un po' dilatata è completamente paralitica.

Tento dapprima di combattere il dolore iniettando nei punti ove dà fitte più acute (angolo labiale destro, angolo della mandibola, fossa canina) alcune gocce di alcool fenicato al 2 %: e ciò ripetutamente; non ottengo altro effetto che un fastidioso edema.

Il 15 gennaio 1911, metto la donna a sedere sul letto appoggiata ai cuscini: una suora ne tiene fissa la testa: mantengo la bocca semiaperta con sughero fra le gengive.

Adopero un ago da iniezioni endorachidee: lo infiggo poco sotto l'arco zigomatico fra l'apofisi coronoide e il capitello della mandibola: lo spingo indietro, un po' in alto e indietro: avendo incontrato troppo presto osso (ala grande dello sfenoide) lo ritiro un po' e quasi strisciando su l'osso stesso prima toccato lo infiggo fino a che urto ancora contro l'osso (parte più posteriore del processo pterigoideo dello sfenoide?); constato che dall'ago non esce sangue nemmeno aspirandolo: quindi inietto quasi 2 cmc. della seguente soluzione (1):

novocaina	cgm.	50
mentolo	gm.	1
alcool a 80°	»	50

Insorge quasi subito un dolore violentissimo e continua parecchie ore: si irradia a tutta la mezza faccia e specialmente in alto verso il temporale: il dolore è talmente intenso da produrre aritmia cardiaca e lieve lipotimia: diminuisce con una iniezione di morfina e sparteina.

Segue un edema che scompare dopo pochi giorni.

Il dolore è completamente scomparso: rimane solo un senso *di legno*: *le varie sensibilità sono quasi interamente assenti su la intera metà destra della faccia.*

Anche questa volta la donna esce guarita, e la guarigione permane a tutto oggi (ottobre 1911).

I sintomi presentati dalla M . . . . . non lasciano dubbio: si tratta di un caso tipico di *grande nevralgia del trigemino — malattia di Trousseau — nevralgia epilettiforme.*

L'intensità poi e la frequenza degli accessi, la mimica dolorosa e l'imminente psicosi lo fanno classificare fra i più gravi (2).

Nessun sospetto che si potesse trattare di neoplasma in via di sviluppo sul tronco del trigemino o nel ganglio di Gasser (3).

Eseguendo la resezione del ganglio lo trovai coperto da un tessuto fibroso, tenace che solidamente fissava la dura madre all'osso. Ma un tale tessuto trovai anche in cadaveri operati per esercitazione appartenenti a individui in

(1) SICARD. Policlinico, sez. prat., 1909, n. 41.

(2) HEAD EN. in ALBUTT e FERRIO. *Trattato delle malattie del sistema nervoso.* 1904, vol. I, parte III, pag. 486.
VERGER. Semaine Médicale, 1908, n. 32.

(3) GIANI. Policlinico, sez. chir., 1908, pag. 425.

vita immuni da nevralgia: probabilmente anzi è questo tessuto che fece ritenere a qualche anatomico ed operatore che il ganglio fosse avvolto in uno sdoppiamento della dura madre (1), mentre questa *copre* soltanto l'ultimo tratto del trigemino e il ganglio di Gasser (2).

La patogenia di queste *nevralgie essenziali è ignota* (3): dire, come fa Levy, che esse si evolvono soltanto su un terreno neuro-artritico, non la chiarisce o ben poco (4).

In qualche caso, nei periodi di crisi, è stato osservato che una parte dei prodotti azotati non viene eliminata (5).

Bardenheuer (6) tentò di spiegarla ammettendo che, in seguito a una causa esterna (raffreddamento, traumatismo, ecc.) o interna, si produce una iperemia che risalendo lungo la branca nervosa fino al canale osseo, vi svolgerebbe edema, periostite, aderenze col canale osseo, e continuerebbe poi su fino ai gangli. Coerente a questo suo modo di vedere egli operò 6 ammalati con l'ablazione di parte del canale, lo spostamento del nervo e il collocamento sotto di esso di periostio vicino: ed ebbe sei guarigioni.

I primi ardimenti chirurgici contro la nevralgia del trigemino furono portati sui tratti più periferici dei nervi, sia semplicemente tagliandoli, sia escidendone dei pezzi, sia cauterizzandoli (Palletta) (7). I molti insuccessi per recidiva condussero ad aggredire il nervo più in alto, su i tronchi maggiori.

Quando si cominciò ad attaccare la II e III branca del trigemino ai forami d'uscita dalla base, si ebbero migliori risultati: la I si rispettò temendosi le gravi alterazioni, sopravvenute in quasi tutti i tentativi, sul globo oculare: si limitò l'asportazione al suo ramo frontale.

La II branca si aggredì da prima scalpellando la volta ossea del canale sottorbitario e strappandola nella fessura sfeno-palatina (Wagner) (8): il Canochan (1858) per arrivare più in alto trapanava il mascellare: ma il metodo non fu seguìto, perchè mentre si apriva l'antro d'Higmoro, non si operava poi abbastanza allo scoperto.

Così pure per colpire le varie diramazioni della III branca si seguirono da prima vari metodi sia dall'esterno che dalla cavità boccale, sia anche tra-

(1) Beaunis e Bouchard. *Anatomie descriptive.*
Novaro in Giordano. *Appendice II al Trattato di chirurgia* di Duplay e Reclus.

(2) Mugnai. Policlinico, sez. chir., 1897, n. 17.

(3) Verger. Semaine Médicale, 1908, n. 32.

(4) Levy. Semaine Médicale, 1908, n. 32.

(5) G. Cuneo. Policlinico, sez. prat., 1909, n. 37.

(6) Policlinico, sez. prat., 1907, n. 1.
Semaine Médicale, 1906, n. 16.

(7) Giordano. Op. cit.
Löbker. *Medicina operatoria.*

(8) Giordano. *Manuale medicina operatoria.*

panando la mandibola, o con la resezione osteoplastica del mascellare superiore (Langebeck) o del malare (Gerster, Chalot, Mugnai).

Con un processo transmascellare Tricomi-Allegra (1) scopriva simultaneamente il nervo mandibolare e il linguale (i più cospicui della III branca del trigemino) nella loro porzione discendente.

Ma il metodo che ebbe maggior fortuna per raggiungere la II e III branca all'uscita del cranio è quello proposto nel 1874 dal Lücke (2), che in sostanza consiste nell'aprirsi una via abbastanza ampia per raggiungere la fossa sfeno-mascellare resecando temporaneamente lo zigomo.

Lücke faceva un lembo con lo zigomatico da rovesciarsi in alto, sezionando il massetere: Lossen e Braun (3) evitarono la sezione di questo muscolo rovesciando lo zigomo resecato in basso.

Kröenlein (4) perfezionò il metodo Lücke-Lossen Braun aggiungendo la resezione dell'apofisi coronoide della mandibola e arrovesciandola in alto insieme col muscolo-temporale.

Una finestra più ampia (Gerster 1884) si ottiene resecando in avanti, anzichè lo zigomatico l'apofisi zigomatica del malare.

Nel mio caso adottai le incisioni che il D'Antona (5) insegnò nel suo metodo di resezione del ganglio di Gasser (per via pterigoidea).

Gli insuccessi che si moltiplicavano consigliarono maggiori ardimenti: si pensò di colpire il trigemino dentro il cranio, attaccando il ganglio di Gasser, da prima perforando la base del cranio, poi raggiungendolo con la trapanazione del temporale e il sollevamento del cervello con la dura madre fino a raggiungere l'apice della rocca, dove nel *Cavum Meckelii* è adagiato il ganglio.

Finalmente qualche tentativo si è fatto per recidere il trigemino prima della sua entrata nel ganglio appena uscito fuori per uno speciale occhiello dalla dura madre.

Anche però questi arditi atti operativi, giustificati dalla violenza del male, seguiti talvolta da morte, non salvarono dalle recidive ed altre vie furono tentate meno faticose, ma notevoli per i risultati avuti, le iniezioni di alcool nella sede dei tronchi nervosi e l'asportazione del ganglio cervicale superiore del gran simpatico.

Ma l'accordo fra i clinici e i chirurghi è ben lungi dall'essere conseguito.

(1) Policlinico, sez. chirurgica, 1907, n. 9.
(2) LÜCKE. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, 1874, (dal MERKEL, *Anatomia topografica*. Trad. ital., 1901).
(3) F. KÖNIG. *Trattato di Chirurgia speciale*, vol. I.
(4) GIORDANO. *Medicina operatoria* cit., pag. 366.
KÖNIG. Opera citata, vol. I. pag. 230.
(5) GIORDANO. *Medicina operatoria*, appendice II.

***

Passando attraverso alla ormai ricca letteratura (che non riassumo per brevità), per quanto riguarda *le operazioni eseguite sui tronchi nervosi* ci si forma il concetto che la *recisione dei tronchi raramente salva dalla recidiva:* le statistiche dei vari operatori poi dànno percentuali di recidive estremamente varie.

Mentre nel 1903 Van Gehueten all'Accademia medica del Belgio (1) affermava categoricamente che la recidiva è costante, e suggeriva come correttivo lo *strappamento* del moncone centrale del nervo (che provocherebbe la degenerazione completa e persino la scomparsa in pochi giorni delle fibre e delle cellule nervose nella radice bulbo-spinale), Krause, nel 1907, al 24° Congresso tedesco di medicina interna (2) su 134 operati ne dichiarava guariti il 14 %; 10 % ne aveva sottoposti alla estirpazione del ganglio di Gasser; moltissime recidive però erano lievi.

Dalle relazioni fatte al 20° e 21° Congresso francese di chirurgia (1907 e 1908) (3), dove l'argomento fu assai discusso, le recidive risultano essere la regola.

Soltanto il Tansini (4), nel 1908, riferì, confermando nel 1909 (5), che su 17 operati ebbe 17 guarigioni duranti da 10 a 3 anni; egli però alla ne vrectomia aggiunse *la cauterizzazione del moncone centrale* con una lunga punta acuminata del cauterio spinta più in alto possibile nel forame d'uscita del nervo resecato.

L'*estirpazione del ganglio di Gasser* fu proposta nel 1884 da Ewing Mars di Filadelfia, fu praticata la prima volta da Horsley per la via intratemporale e da Rose per la via pterigoidea nel 1890 (6).

Nel 1895 Salomone (7) poteva raccogliere una statistica di 76 casi operati da 36 chirurghi (fra i quali principale il Krause) (8), che seguirono per raggiungere il ganglio, alcuni la via temporale, altri quella pterigoidea, con procedimenti diversi (transinusale, infratemporale, transmandibolare, pterigoideo, intradurale, extradurale), la mortalità complessiva fu del 15.77 %; i reliquati notati — molti — paralisi permanenti dei muscoli della masticazione dal lato operato, disturbi oculari fino alla perdita dell'occhio, disturbi cerebrali più o meno gravi.

Statistiche posteriori non modificarono gran che la cifra della mortalità: Krause, nel 1907, al 24° Congresso di medicina interna (9), denunziava una mortalità del 16 %; al 21° Congresso francese di chirurgia, del 1908, Jaboulay (10) dichiarava che su 4-5 operati di gasserectomia ne muore uno.

(1) Sem. Méd., n. 31, del 1903.
(2) Sem. Méd., n. 17, del 1907.
(3) Sem. Méd., n. 41, del 1907, e n. 42, del 1908.
(4) Riforma Medica. n. 12, del 1908.
(5) Resoc. del R. Ist. Lombardo di Scienze e lettere.
(6) Policlinico, Sez Chir., n. 17, del 1897.
(7) Sem Méd., n. 9, del 1907.
(8) Policlinico, Sez. Chir., n. 17, del 1897.
(9) Sem. Méd., n. 17, del 1907.
(10) Sem. Méd., n. 42, del 1907.

In quanto alla possibilità della recidiva è provata: mentre Krause sui 56 operati, tolti gli 8 morti, dichiarava tutti gli altri *guariti*, Jaboulay citava una statistica di Prat che raccoglieva il 6.5 % di recidive.

Alla Società di medicina di Vienna, nel 1909 (1), Benedikt e Frechs affermarono che la gasserectomia non premunisce dalle recidive; e Lorenz riferì sul caso di un individuo operato di resezioni periferiche ripetute e dell'estirpazione del ganglio di Gasser, ma recidivato; egli fece tacere, solo per 12 giorni, il dolore incidendo la dura madre su la zona sensitiva del lato opposto della nevralgia.

***

La difficoltà dell'esportazione del ganglio e parecchie conseguenze spiacevoli suggerirono di sostituirla con la *resezione della grossa radice* del trigemino, lasciando stare il ganglio; e al già citato 21° Congresso francese di chirurgia, nel 1908, Jaboulay riferiva di sei di queste operazioni di data recente seguìte tutte da guarigione chirurgica e 5 da scomparsa di dolori. Dollinger ricordò tre operati a questo modo: in due la sezione della radice riescì bene con esito favorevole, nel terzo per l'emorragia non potè compierla e infatti la sensibilità rimase intatta; notò evidente in un caso l'assenza di miosi e di diminuzione di tensione del bulbo oculare.

***

L'influenza vasomotrice che ha sul ganglio di Gasser, sui rami periferici e su i centri bulbari del V, suggerì nelle nevralgie del trigemino l'asportazione del *ganglio cervicale superiore*. Cavazzani, nel 1899 (2), guarì così un nevralgico gravissimo; Chipault, nel 1900 (3), e Delbet (4), nel 1905, riferirono di alcuni casi guariti con la simpatectomia, mentre erano riuscite vane la resezione delle branche e persino la gasserectomia.

Bèclère, nel 1906 (5), riferì di un uomo operato di estirpazione di molti denti, di resezione sottorbitaria della III branca, di gasserectomia e finalmente di estirpazione del ganglio cervicale superiore, sempre recidivato e guarito solo con applicazioni radioterapiche.

Morestin, nel 1908 (6), elevò dei dubbi sugli esiti della simpatectomia; Begouin l'associa all'estirpazione dei tronchi delle branche periferiche.

***

Nè meno discordi sono i risultati definitivi del *trattamento alcoolico* della nevralgia del trigemino.

L'alcool fu usato per iniezioni secondo due metodi: con uno l'iniezione

(1) Sem. Méd., n. 21, del 1909.
(2) Rivista Veneta di Scienza med., 15 febbraio 1900.
(3) Sem. Méd., n. 21, del 1900.
(4) Sem. Méd., n. 31, del 1905.
(5) Sem. Méd., n. 19, del 1906.
(6) Sem. Méd., n. 42, del 1908.

viene fatta *loco dolenti* e con l'altro profondamente, sui tronchi. Il primo fu proposto da Pitres e Verger (1), il secondo da Schlösser nel 1903. Ostwald (2) aggiunse la cocaina, in ragione di 1 cgm. per centimetro cubo di alcool a 80°.

I casi trattati in questo modo sono ormai centinaia. Schlösser (3), Erb (4), Sicard (5) (che propone la formola da me adottata) e molti altri riferiscono risultati generalmente ottimi, anche in casi recidivati dopo resezione dei tronchi nervosi; inconvenienti quasi nessuno; ma le recidive sono frequenti e la durata del benessere assai varia.

***

L'esame dei risultati del trattamento della nevralgia *grave* del trigemino conduce a questa conclusione: *nessuno dei metodi più energici di cura ha dato fino ad oggi prova sicura di sapere guarire definitivamente la nevralgia grave del trigemino.*

Ho detto metodi più energici di cura non volendo occuparmi della infinita serie di metodi più blandi che si possono raccogliere in tre gruppi:

1° cure mediche generali e locali: chinina, salicilato di sodio, bromuri, aconitina, scopolamina, morfina, oppio, arsenico, ioduri, stricnina, senapismi, applicazioni iodiche, vescicatori, frizioni guaiacolo, bottoni di fuoco, cloroformio, applicazioni locali di adrenalina;

2° iniezioni sedative di acido fenico, cocaina, morfina, siero artificiale, cloroformio, aria;

3° applicazioni elettriche ed idroelettriche, ionizzazione chininica e salicilica, roentgenterapia, radioterapia.

Tutti questi metodi vantano qualche esito favorevole e nei casi non grav possono essere sperimentati, tenendosi presente però che la morfina può essere pericolosa inducendosi facilmente gli ammalati ad abusarne.

Nei casi gravi però sempre si dovrà ricorrere ai mezzi più energici accennati.

***

La causa più comune degli insuccessi è la *recidiva* del dolore per il ristabilirsi delle vie nervose interrotte con uno qualsiasi dei procedimenti accennati.

E la frequenza di questo ristabilirsi delle vie nervose non è sempre in rapporto con l'entità della lesione portata nella continuità del nervo.

Il meccanismo di riproduzione delle fibre nervose non è ancora spiegato in modo ben chiaro.

Mentre tutti i fisiologi sono d'accordo che dopo avvenuta la sezione del nervo in tempo breve il moncone periferico degenera, non tutti invece ammettono che alla rigenerazione contribuiscano alcuni suoi elementi nuovi

(1) Sem. Méd, n. 22, del 1905.
(2) Sem. Méd., n. 22, del 1905: e Policlinico, Sez. prat., n. 22, del 1906.
(3) Sem. Méd., n. 17, del 1907
(4) Sem. Méd., n. 44, del 1907.
(5) Sem. Méd., n. 42, del 1908.

sostituitisi ai degenerati. I seguaci della dottrina del *nevrone* affermano che tanto il ponte fra i due monconi, che il tratto degenerato del nervo periferico, sono dovuti soltanto ai cilindrassi del moncone centrale; questi si ipertrofizzerebbero, dando la forma di clava al moncone ed emetterebbero fibrille che penetrando nel tessuto cicatriziale interposto fra i monconi raggiungerebbero la vecchia guaina di Schwann del moncone periferico; insinuandosi dentro o crescendo a lato di esse raggiungerebbero la terminazione periferico (Ranvier, Vauloir, Ströb) (1).

Studi successivi di Ramon y Cajal (2) e di Marinesco (3) tendevano a provare che le cellule di Schwann del moncone centrale si moltiplicherebbero e dirigerebbero verso il periferico, che le cellule di Schwann di questo pure si moltiplicherebbero e sostituirebbero le fibre degenerate; i cilindrassi centrali guidati da queste cellule nuove del moncone centrale si porterebbero fino alla estremità del periferico, nutrendosi a carico del protoplasma delle nuove cellule di Schwann che man mano tornerebbero a impicciolirsi, riprendendo l'antico posto nella guaina.

A. Perroncito (4) invece più tardi negò questa riproduzione delle cellule di Schwann periferiche: le cellule fusate che si trovano nei nervi in via di rigenerazione deriverebbero da altri elementi e non dalle guaine di Schwann: e la riproduzione del nervo sarebbe tutta opera del moncone centrale.

Altre osservazioni [Benecke, Tizzoni, Cattani, Huber, V. Büngner, Galeotti e Levi, Bethe (5)], invece ammetterebbero una partecipazione attiva del moncone periferico alla rigenerazione del nervo.

Le cellule della guaina di Schwann (rappresentanti dei neuroblasti che in origine avrebbero dato luogo alle fibre nervose), tornerebbero a rinnovare la loro funzione di neuroblasti, moltiplicandosi e ipertrofizzandosi in forma di cellule fusate: sostituirebbero così le fibre degenerate e accollandosi si fonderebbero: dalla loro fusione si originerebbe una fibrilla, nel centro della quale, in tempo più o meno lungo, con regolarità maggiore o minore nei vari tratti nel nervo degenerato, si ricostituirebbe il cilindrasse e la nuova fibra sarebbe completa.

Comunque avvenga, il fatto della rigenerazione è *positivo*: è certo che è più rapida ove il nervo sia soltanto tagliato (6), che è più pronta e completa nei soggetti giovani.

I nuovi elementi nervosi possiedono un senso squisito di orientamento: possono percorrere entro le cicatrici dei lunghi tratti prima di trovare gli avanzi del moncone periferico; così è che anche asportando quant'è possibile

(1) Luciani, *Fisiologia*, vol. II, pag. 270, ed. Soc. Ed.-Libr., Milano.
(2) Sem. Méd., n. 41, 1905.
(3) Sem. Méd., n. 47, 1906.
(4) Policlinico, Sez, prat., n. 8, 1906, e n. 20, 1908.
(5) Luciani. Op. cit.
(6) Marinesco. Sem. Méd., n. 10, 1904.

le branche del trigemino verso i fori d'uscita è possibile la rigenerazione: la quale è pertanto meno facile se invece di togliere si strappa il moncone centrale, lasciando così una estremità irregolare, e se si caustica energicamente il moncone stesso fin dentro il canaletto osseo: in quest'ultimo modo si ha una distruzione grave dei tessuti e la cicatrice si dovrà formare più tenace con elementi disposti in modo diverso da quelli che avvolgeranno il nervo e quindi meno atti a lasciarsi attraversare dai neuroblasti.

La sezione prodotta dall'alcool (1) è quella perciò che fra i vari interventi sui tronchi nervosi evita meno la recidiva; e assai probabilmente la sezione anche se per strappo, della grossa radice del trigemino, non può evitare la recidiva, essendo sempre assai breve il tratto distruttibile.

***

Ho detto che in casi gravi è necessario ricorrere agli atti operatori più gravi, dopo aver però esperimentato quelli meno gravi; e ciò non soltanto perchè non si ha nemmeno coi primi la sicurezza di evitare la recidiva, ma per alcune conseguenze gravi che da essi derivano.

La resezione delle branche ai fori ovale e rotondo espone a una discreta deformità della faccia e sopratutto a un notevole impaccio della masticazione dovuto all'atrofia dei masticatori paralizzati per la sezione della radice motrice; l'occhio però non viene leso in alcun modo, ciò che avviene invece quasi sempre nell'asportazione completa del ganglio di Gasser.

Già Krause (2) nel 1901 aveva denunziato che negli estirpati di ganglio di Gasser si verificano talora sensazioni anormali, non dolorose però, dopo lavoro intellettuale: ulceri corneali, talora lievi, talora assai gravi; paralisi transitoria degli oculomotori, e qualche volta disordini cerebrali generalmente passeggeri, da una semplice agitazione all'afasia o ad *ictus* apoplettico.

Döllinger (3), più volte citato, nel 1907 su la osservazione di 15 su 22 operati che potè seguire per 6-9 anni notò: che tutti ebbero i muscoli masticatori atrofizzati e paralizzati; non sentivano il bolo dalla parte operata; che in alcuni era limitata l'apertura della bocca; che l'insensibilità era completa in 7, sostituita in alcuni da formicolìo o senso di pressione; che la regione operata era in alcuni sensibilissima e dolorante al freddo intenso; che in uno si ebbe un acne molesto alla parte operata; che in due dei sei malati nei quali aveva constatato immediatamente dopo l'operazione miosi e *diminuzione* della tensione oculare, 7-8 anni più tardi avevano ancora enof-

(1) Allard studiò le modificazioni portate dall'alcool nell'eccitabilità elettrica neuromuscolare: le iniezioni sul tronco del nervo, che producono la degenerazione delle fibre, dànno luogo a completa reazione degenerativa dei muscoli; le iniezioni superficiali non darebbero reazione degenerativa, e infatti dopo di esse la eccitabilità elettrica diminuisce appena e dopo poco tempo ricompare. (Dall'Arch. d'électricité méd, sept. 1907. Sem. Méd., n. 45, 1907).

(2) Sem. Méd., n. 16, 1901.

(3) Sem. Méd., n. 41, 1907.
Sem. Méd., n. 42, 1908.

talmia; che la cornea e la congiuntiva erano insensibili in quasi tutti; che in un operato ebbe cheratite guarita per cicatrizzazione, che vi fu aumento di secrezione della ghiandola lacrimale e della pituitaria al caldo o al freddo intensi; che il gusto era abolito dal lato interessato alla punta e al margine della lingua; che alcuni operati si lamentavano di tratto in tratto di rumori nell'orecchio.

La perdita del gusto e dell'odorato dalla parte operata fu riscontrata anche da Hulles (1).

In un suo operato (ganglio sinistro) il prof. Biondi (2) constatò afasia amnesica parziale con qualche rara manifestazione di parafasia verbale, che gradatamente disparvero in *due* mesi e il prof. Fasola attribuì a disturbi circolatori: anemia da compressione, emorragie capillari, probabilmente delle circonvoluzioni temporali di sinistra.

Importanti sono i reliquati studiati in un operato di Filippello (3) da Negro; il malato era recidivato dopo la resezione delle *tre* branche: fu osservato 8 mesi dopo la gasserectomia. Esso presentava: rime palpebrali ristrette, miosi, esoftalmo (fatti che starebbero a provare il passaggio attraverso il ganglio di fibre simpatiche), atrofia dei masseteri, rigidità riflessa della pupilla.

E finalmente assai importanti sono pure le osservazioni fatte dal professore Bianchi (4) su un operato del D'Antona. In questo caso si trovò la branca *circondata da un ispessimento connettivale della dura madre*, il che fa considerare che tale nevralgia possa assomigliarsi a quella della tabe dorsale, prodotta da processi infiammatori della guaina nervosa e fa domandare se il ganglio del Gasser non sia l'omologo dei gangli spinali. Il D'Antona ammette che nella gasserectomia i tessuti oculari perdano nella loro resistenza, che poi forse riacquistano.

Nel caso mio i reliquati della gasserectomia sono stati più gravi.

Dopo l'operazione l'ammalata ebbe delirio che però scomparve presto senza lasciare alcun disturbo psichico.

Ma nell'occhio destro rimasero permanenti: diminuzione di tensione del bulbo, lieve esoftalmo, lieve miosi, insensibilità papillare *alla luce*, *quasi completa cecità* per *atrofia retinica*.

E quando la nevralgia due anni dopo ritornò non trovai di mutato che la miosi sostituita da lieve midriasi paralitica; ma la vista era tuttora quasi assente.

La midriasi paralitica (5) anzi è quasi conseguenza dell'atrofia retinica, e il lieve esoftalmo espressione della lieve paresi dei muscoli oculari.

Il Döllinger aveva invece trovato esoftalmo in operati da 7-8 anni: espressione questa di atrofia del connettivo orbitale o di paralisi del muscolo

(1) Sem. Méd., n. 21, 1909.
(2) Policlinico, Sez. chirurgica, n. 5 1909.
(3) Policlinico, Sez. pratica, n. 6, 1910.
(4) Policlinico, Sezione pratica, n. 11, 1910.
(5) Butler G. R. *Diagnostica Med.* Ed. Morgagni, Milano, 1910, p. 244.

di Müller, determinata da lesione dei gangli e plessi simpatici intracranici (1).

La diminuita tensione del bulbo oculare e l'atrofia retinica sono forse conseguenze di trofismo leso con una estesa lesione del ganglio?

Fisiologi e clinici non sono bene d'accordo su le varie funzioni alle quali adempie il trigemino assieme ai suoi gangli; i risultati degli esperimenti e quelli operatorî sono suscettibili ancora di interpretazioni discordanti.

Nel mio caso non si sono avute lesioni della cornea, nè alcun fatto settico, ma la morte funzionale dell'occhio: è essa in rapporto con la distruzione del ganglio di Gasser estesa forse a quelle cellule che prolungano le proprie fibre nella branca oftalmica?

L'anatomia ci insegna che questa branca dà rami alla dura madre e al tentorio, *al bulbo oculare* e alla ghiandola lacrimale, alla mucosa del naso e della palpebra, alla cute della punta del naso, alla cute della palpebra superiore, della fronte, della parte superiore anteriore del cuoio capelluto. Il *ganglio ciliare* può considerarsi come un'appendice del nervo oftalmico (2).

La diminuzione di tensione del bulbo, il lieve esoftalmo e le miosi sono fatti da parecchi osservatori, notati dopo la gasserectomia; non ho trovato però alcun accenno alla potenzialità visiva residua; nel mio caso pur rimanendo la diminuzione della tensione del bulbo e il lieve esoftalmo alla miosi seguì la midriasi paralitica e l'atrofia retinica.

In mancanza di qualsiasi altra causa intervenuta a danno dell'occhio, non si può ritenere che il fatto notato da me sia l'espressione di una profonda lesione del trofismo del bulbo determinata dalla distruzione del ganglio?

Gowers (3) cita casi di glaucoma e di atrofia del nervo ottico seguiti a lunghe nevralgie unilaterali del trigemino: non potrebbe essere che tali nevralgie fossero dovute a lesioni del ganglio del Gasser equivalenti a una distruzione chirurgica?

Potrebbe però anche pensarsi che tali lesioni, come la distruzione del ganglio di Gasser, inducano lesioni più alte in altri gangli e che da queste provengano le turbe distrofiche.

---

(1) Butler G. R. Op. cit., p. 248.
(2) Luciani. Op. cit., vol. II, p. 419.
(3) Gowers. *Diagnosi clinica per mezzo dell'esame oculare.* Società editrice libraria, Milano, 1890.

Fine del Vol. XVIII — *Sezione chirurgica.*

Tip. Nazionale di G. Bertero e C L. Pozzi. *resp.*
(44)

